UNIVERSITÉ PAUL-SABATIER

UER des Sciences Médicales

118, Route de Narbonne - TOULOUSE

ANNÉE 1972 N° 95

ÉTUDE DES RELATIONS ENTRE L'IMMUNODÉPRESSION ET LES NÉOPLASMES

THÈSE

pour le doctorat en médecine

présentée et soutenue publiquement en juin 1972

par

Catherine ALBERT-SOLNIK

Membres du Jury	MM. J. DUCOS	*Président*
	J. MONNIER	*Assesseurs*
	P. FICAT	
	Y. DENARD	
	A. RASCOL	*Suppléant*
	J. ANDRÉ-SCHWARTZ	*Invité*

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41536510_0006

UNIVERSITÉ PAUL-SABATIER

UER des Sciences Médicales

118, Route de Narbonne - TOULOUSE

ANNÉE 1972 N°

ÉTUDE DES RELATIONS ENTRE L'IMMUNODÉPRESSION ET LES NÉOPLASMES

THÈSE

pour le doctorat en médecine

présentée et soutenue publiquement en juin 1972

par

Catherine ALBERT-SOLNIK

Membres du Jury	MM. J. DUCOS	*Président*
	J. MONNIER	*Assesseurs*
	P. FICAT	
	Y. DENARD	
	A. RASCOL	
	J. ANDRÉ-SCHWARTZ	

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

UNIVERSITÉ PAUL SABATIER

Président de l'Université	M. LARENG
1er Vice-Président	M. MATHIS
2e Vice-Président	M. MARTIN

TABLEAU DU PERSONNEL

UNITÉS D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE DES SCIENCES MÉDICALES

Directeur de l'Unité des Sciences Médicales TOULOUSE-PURPAN
M. MONNIER

Directeur de l'Unité des Sciences Médicales TOULOUSE-RANGUEIL
M. ENJALBERT

HONORARIAT

Doyen honoraire	M. CALVET	Doyen honoraire	M. LAZORTHES
Doyen honoraire	M. BRUSTIER		
Professeur honoraire	M. VALLOIS	Professeur honoraire	M. CALMETTES
Professeur honoraire	M. TAPIE	Professeur honoraire	M. THOMAS
Professeur honoraire	M. DELAS	Professeur honoraire	M. LAGROT
Professeur honoraire	M. RISER	Professeur honoraire	M. DESFORGES-MERIEL
Professeur honoraire	M. BUGNARD	Professeur honoraire	M. FABRE P.
Professeur honoraire	M. VINCENT	Professeur honoraire	M. JAHIER
Professeur honoraire	M. MOREL	Professeur honoraire	M. SENDRAIL
Professeur honoraire	M. BOUISSET	Professeur honoraire	M. PONS

PROFESSEURS

Clinique Médicale et Cardiologique	M. DARDENNE	Purpan
Clinique Médicale Sud	M. GADRAT	Purpan
Clinique Chirurgicale	M. FICAT	Rangueil
Clinique Chirurgicale A et Gynécologie	M. POULHES	Rangueil
Clinique Chirurgicale B et du Cancer	M. GRIMOUD	Purpan
Clinique Chirurgicale Infantile et Orthopédie	M. PASQUIE	Purpan
Clinique Chirurgicale Orthopédique et Traumatologique	M.	.....
Clinique de Chirurgie Cardio-vasculaire	M. ENJALBERT	Rangueil
Clinique des Maladies Cutanées et Syphilitiques	M. BAZEX	Purpan
Clinique des maladies des voies urinaires	M. LHEZ	Rangueil
Clinique des Maladies infectieuses	M. ARMENGAUD	Purpan
Clinique Médicale Infantile et Puériculture	M. SOREL	Purpan
Clinique Médicale de la première enfance	M.	.....
Clinique de Neuro-Chirurgie	M. LAZORTHES G.	Rangueil
Clinique Neurologique et Psychiatrique	M. GERAUD	Rangueil
Clinique Obstétricale	M. PONTONNIER	Rangueil
Clinique Odonto-Stomatologique	M. CADENAT	Rangueil
Clinique Ophtalmologique	M. DEODATI	Rangueil
Clinique O. R. L. et Chirurgie Maxillo-faciale	M. CALVET	Purpan
Clinique de Pneumo-phtisiologie	M. DELAUDE	Purpan
Clinique Rhumatologique	M. RUFFIE René	Purpan
Accouchement et Obstétricie Sociale	M. MONROZIES	Purpan

Anatomie	M. BASTIDE	Purpan
Anatomie Pathologique	M. FABRE Jacques	Purpan
Anatomie Appliquée		
Anesthésie et Réanimation	M. LARENG L.	Purpan
Bactériologie	Mme ENJALBERT	Rangueil
Biophysique Médicale A	M. AUVERGNAT	Purpan
Biophysique Médicale B	M. BRU	Rangueil
Cardiologie Clinique et Expérimentale	M. CALAZEL	Rangueil
Chimie Biologique	M. VALDIGUIE P.	Purpan
Electro-Radiologie	M. MARQUES	Rangueil
Embryologie Générale	M. BROUSSY Jean	Purpan
Hématologie	M. RUFFIE Jacques	Purpan
Histologie	M. BIMES	Rangueil
Hydrologie, Thérapeutique et Climatologie	M. DENARD	Purpan
Hygiène et Médecine Sociale	M. MONNIER	Purpan
Immunologie	M. DUCOS	Purpan
Médecine Légale et Médecine du Travail	M. PLANQUES	Purpan
Pathologie Chirurgicale	M. DAMBRIN	Purpan
Pathologie Générale et Médecine Expérimentale	M. BOULARD	Purpan
Pathologie Médicale	M. RIBAUT	Purpan
Physiologie	M. LAPORTE Yves	Rangueil
Physiologie Appliquée et Pharmacologie	M. BAISSET	Rangueil
Séméiologie et Clinique Médicale	M. LAPORTE Jacques	Purpan
Thérapeutique	M. DARNAUD	Rangueil

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Anatomie Pathologique	M. BOUISSOU	Rangueil
Biochimie Médicale	M. DOUSTE-BLAZY	Rangueil
Chirurgie Générale	M. GEDEON	Rangueil
Histologie et Embryologie	M. GUILHEM	Rangueil
Histologie et Embryologie	M. PLANEL	Purpan
Médecine Générale	M. RASCOL	Purpan
Oto-Rhino-Laryngologie	M. CLAUX	Rangueil
Physiologie	M. MONTASTRUC	Rangueil
Physiologie	M. BESSOU	Purpan
Pneumo-Phtisiologie	M. MIGUERES	Rangueil

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Anatomie Pathologique	M. FABRE Jean	Purpan
Bactériologie, Parasitologie, Virologie	Mme LARENG M. B.	Purpan
Biochimie Médicale	M. VALDIGUIE Pierre	Rangueil
Carcinologie	M. ESTRADE	Purpan
Chirurgie Générale	M. SARRAZIN	Rangueil
Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire	M. ESCHAPASSE	Purpan
Electro-Radiologie	M. ROULLEAU	Rangueil
Médecine Générale et Thérapeutique	M. BOLLINELLI	Purpan
Médecine Générale	M. ARLET	Rangueil
Pédiatrie	M. DALOUS	Purpan
Neuro-Chirurgie	M. ESPAGNO Jacques	Purpan
Psychiatrie	M. GAYRAL	Purpan
Médecine Générale Thérapeutique	M. SUC	Rangueil
Pédiatrie	M. REGNIER	Purpan
Médecine Générale	M. RIBET	Rangueil

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS

Anatomie et Organogénèse	M. JUSKIEWENSKI	Rangueil
Anesthésiologie	M. VIRENQUE C.	Rangueil
Bactériologie-Virologie	Mme DIDIER	Rangueil
Biophysique	M. REGIS	Rangueil
Biophysique	M. GUIRAUD R.	Purpan
Cardiologie	M. BOUNHOURE	Rangueil
Chirurgie Générale	M. ESCAT Jean	Rangueil
Chirurgie Générale	M. COSTAGLIOLA	Purpan
Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire	M. PUEL	Rangueil
Dermatologie, Vénéréologie	M. DUPRE	Rangueil
Gynécologie et Obstétrique	M. PONTONNIER Georges	Rangueil
Histologie, Embryologie, Cytogénétique	M. SOLEILHAVOUP	Purpan
Immunologie, Hématologie, Maladies du Sang	M. BIERME R.	Rangueil
Médecine Générale et Thérapeutique	M. BES	Rangueil
Médecine Interne	M. FEDOU R.	Purpan
Médecine Interne	M. LE TALLEC	Rangueil
Médecine Légale	M. GREZES-RUEFF	Purpan
Médecine du Travail	M. PUJOL M.	Purpan
Nephrologie	M. CONTE Jean	Purpan
Neurochirurgie	M. LAZORTHES Y.	Rangueil
Orthopédie, Traumatologie, Chirurgie plastique	M. UTHEZA Guy	Rangueil
Parasitologie	M. LARROUY	Purpan
Pédiatrie Génétique Médicale	M. ROCHICCIOLI	Rangueil
Pneumo-Phtisiologie	M. ALBAREDE J. L.	Purpan
Pneumo-Phtisiologie	M. JOVER	Rangueil
Physiologie	M. GERAL J. P.	Rangueil
Physiologie	M. PAGES B.	Purpan
Radiologie	M. COMBES P.	Purpan
Rhumatologie	M. FOURNIE A.	Purpan
Thérapeutique, Réanimation Médicale, Rééducation fonctionnelle et Hydrologie	M. SALVADOR M.	Purpan
Urologie	M. PONTONNIER Francis	Purpan
Ophtalmologie	M. BEC	Purpan

AGRÉGÉS

Chirurgie Générale	M. GAUBERT	Purpan

AGRÉGÉS LIBRES

Chirurgie Générale	M. SOUQUET	Purpan
Pathologie Expérimentale	M. GLEIZES	Purpan
Obstétrique	M. ESPAGNO G.	Rangueil

ADMINISTRATION

Secrétaire Général de l'Université — M. PRINEAU J. P.

Liste arrêtée le 10 Janvier 1972

L'Université Paul Sabatier déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats.
(Délibération en date du 12 Mai 1891)

A MON MARI

A MA MERE, A MON PERE

A TOUS LES MIENS

A NOTRE MAITRE

ET PRÉSIDENT DE THÈSE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR DUCOS

Professeur d'Immunologie

Biologiste des Hôpitaux

Directeur Adjoint Régional du Centre de Transfusion sanguine

Chevalier de l'Ordre National du Mérite

Vous nous avez fait le très grand honneur de nous admettre au rang de vos élèves.

Nous vous exprimons notre profonde reconnaissance et notre entier dévouement.

Nous vous remercions d'accepter la présidence de cette thèse.

A NOTRE JURY DE THÈSE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR J. MONNIER

Professeur d'Hygiène et de Médecine Sociale

Médecin des Hôpitaux

Directeur de l'U. E. R. des Sciences Médicales de TOULOUSE-PURPAN

Vous nous faites le grand honneur d'être parmi nos juges

Vous nous avez accueilli comme externe dans votre service et nous avons pu apprécier les qualités de votre enseignement.

MONSIEUR LE PROFESSEUR P. FICAT

Professeur de Clinique chirurgicale Orthopédique et Traumatologique

Chirurgien des Hôpitaux

Avec l'expression de notre reconnaissance pour les conseils que vous nous avez prodigués et pour l'affection bienveillante que vous n'avez cessé de nous témoigner.

MONSIEUR LE PROFESSEUR Y. DENARD

Professeur d'Hydrologie Thérapeutique Climatologie

Médecin des Hôpitaux

Nous sommes très heureux de vous avoir pour juge.

Soyez remercié ici, de la confiance que vous n'avez cessé de nous témoigner tout au long de nos études et de vos encouragements.

Recevez le témoignage de notre reconnaissance infinie.

MONSIEUR LE PROFESSEUR A. RASCOL

Professeur de Neurologie

Médecin des Hôpitaux

Avec l'expression de notre gratitude pour la qualité de vos conseils.

Nous vous remercions de la sympathie que vous nous avez toujours montrée et souhaitons la mériter au cours des années à venir.

MADAME LE PROFESSEUR Janine ANDRE-SCHWARTZ

Professeur agrégé d'Immunologie

Tufts University - BOSTON (Etats-Unis)

Nous vous remercions pour l'accueil chaleureux et l'aide précieuse que vous nous avez apportés lors de notre arrivée à Boston.

Nous vous témoignons ici notre admiration pour votre dynamisme et souhaitons avoir conservé votre amitié.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR ROBERT S. SCHWARTZ

Professeur de Médecine - Immunologie et Hématologie
Tufts University - BOSTON (Etats-Unis)

A MONSIEUR LE PROFESSEUR R. LARENG

Président de l'Université Paul-Sabatier

Professeur d'Anesthésie et Réanimation

Médecin des Hôpitaux

Chevalier de l'Ordre National du Mérite

A MONSIEUR LE PROFESSEUR Yves BOREL

Professeur de Rhumatologie

Tufts University - BOSTON (Etats-Unis)

A MONSIEUR LE PROFESSEUR Sidney LESKOWITZ

Professeur de Pathologie

Tufts University - BOSTON (Etats-Unis)

A MONSIEUR LE PROFESSEUR JUSKIEWENSKI

Professeur d'Anatomie et Organogenèse

Chirurgien des Hôpitaux

A MONSIEUR LE PROFESSEUR Robert LEWIS

Professeur agrégé de chirurgie

Tufts University - BOSTON (Etats-Unis)

A MONSIEUR LE PROFESSEUR Walter J. K. TANNENBERG

Professeur agrégé d'Immunologie

Tufts University - BOSTON (Etats-Unis)

A MADAME LE DOCTEUR Halina BOREL

Consultante - Associée de Recherche

Harvard University - BOSTON (Etats-Unis)

A MONSIEUR LE DOCTEUR QUERCY

Ancien chef de clinique Dermatologique

Médecin Assistant des Hôpitaux

A MADAME LE DOCTEUR MONTAGUT

A MADAME LE DOCTEUR RASCOL

A NOS MAITRES DE LA FACULTE DE MEDECINE DE TOULOUSE

AUX MEMBRES DU SERVICE D'IMMUNOLOGIE DE L'HOPITAL NEW ENGLAND MEDICAL CENTER DE BOSTON

A TOUS MES AMIS

A Madame Sylvia JOHNSON

A Mademoiselle Martha AKEY

AVANT-PROPOS

Par son appui et ses encouragements M. le Professeur **LARENG** a rendu possible notre séjour de recherche aux Etats-Unis. Nous lui en sommes particulièrement reconnaissants.

Nous exprimons ici notre gratitude et notre reconnaissance infinie à M. le Professeur Robert **SCHWARTZ** qui a bien voulu nous accepter dans son Service en tant que « Research Fellow » pendant deux ans. C'est grâce à lui et à ses excellents conseils que ce travail a pu être réalisé.

Nous remercions le Professeur **DUCOS** pour avoir éveillé notre passion pour l'Immunologie et pour l'excellent enseignement qu'il nous a donné en cette matière.

SOMMAIRE

INTRODUCTION 23

PREMIERE PARTIE : ETUDE THEORIQUE DES RELATIONS ENTRE L'IMMUNODEPRESSION ET LES NEOPLASMES 25

A - Les différentes conditions d'apparition de l'immunodépression ... 25

I - Immunodépression et cancer : les maladies avec déficit immunologique 25

1) Troubles de l'immunité humorale 25

2) Troubles de l'immunité cellulaire 26

3) Troubles de l'immunité humorale et cellulaire 26

4) Déficit partiel des 2 systèmes 27

II - Immunodépression accidentelle et cancer 27

1) les carcinogènes chimiques 27

a) Immunodépression au niveau cellulaire 28

b) Immunodépression au niveau sérologique 28

c) Conclusions sur les relations des carcinogènes avec l'immunodépression 29

2) Les virus oncogènes 30

a) du point de vue immunité sérologique 31

b) du point de vue immunité cellulaire 31

c) mécanisme probable de cette immunité 31

d) les virus à A. D. N. 31

e) relations génétiques entre les virus et l'immunodépression ... 32

III - Immunodépression planifiée et cancer 33

1) Les immunodépresseurs chimiques 33

a) les corticostéroïdes 33

b) les analogues des purines 34

c) les antagonistes de l'acide folique 35

2) Rayonnement X et cancer 36

3) Le sérum antilymphocytaire 36

a) propriétés immunologiques du S. A. L. 37

b) S. A. L. et néoplasmes 38

B - Immunodépression et cancer

Les mécanismes immunologiques du cancer 42

1) La carcinome du colon 43

2) Le mélanome malin 43

3) Le cancer du sein 44

4) Le sarcome des os 44

5) Le neuroblastome 45

6) L'hypernéphrome 45

7) Le lymphome de BURKITT 46

8) La leucémie 46

CONCLUSION 47

DEUXIEME PARTIE : TRAVAUX EXPERIMENTAUX 49

I - Présentation du modèle expérimental 50

II - Maladie immunologique et tendance au néoplasme : l'aboutissement de cette stimulation antigénique chronique 52

1) Propriétés de la maladie homologue 52

2) Différentes phases de la maladie homologue 52

1 - Différences avec la réaction aiguë de « greffon-contre-l'hôte » 52

2 - Résultats de la réaction chronique de « greffon-contre-l'hôte » 55

3 - Génétique du modèle - choix des combinaisons 56

III - L'immunodépression dans le modèle expérimental - Matériel et méthodes 58

1) Les animaux 58

2) Les suspensions de cellules spléniques 58

3) Hémagglutination 59

4) Essai des plaques 59

5) Stimulation antigénique par le D. N. P. - K. L. H. 61

6) Greffes de peau 62

7) Surveillance clinique des animaux 63

8) Histopathologie 63

IV - L'immunodépression dans le modèle expérimental - Résultats 63

1) Immunodépression au niveau humoral 64

1 - Induction de la réaction chronique de greffon-contre-l'hôte ... 64

2 - Réponse aux globules rouges de mouton 64

3 - Réponse au D. N. P. - K. L. H. 71

a) pour l'hybride CAF_1 71

b) pour l'hybride B6 D2 F_1 71

c) pour l'hybride AK D2 F_1 75

2) Immunodépression au niveau cellulaire 75

1 - Pour l'hybride CAF_1 76

2 - Pour l'hybride B6 D2 F_1 76

3 - Pour l'hybride AK D2 F_1 79

4 - Immunodépression à médiation cellulaire chez les hybrides étudiés 81

V - Discussion 84

1) Lésions histopathologiques chez les animaux expérimentaux 84

2) Immunodépression comparative 87

CONCLUSION 91

INTRODUCTION

L'immunodépression a pris un grand essor au cours de ces dernières années dans la pratique clinique. Elle a considérablement aidé au développement et même à la création de nombreux traitements jusqu'alors considérés comme impossibles ; il y a dix ans seulement la transplantation d'organe n'était qu'un rêve ; différents immunodépresseurs sont maintenant à la base du traitement des cancers et des maladies immunologiques.

Cette découverte a été largement exploitée : plusieurs milliers de transplantations d'organes ont été accomplies à travers le monde (133) et de nombreux protocoles immunodépresseurs ont été appliqués.

D'un autre côté, de récents travaux ont montré que les néoplasmes avaient des supports immunologiques, en particulier les travaux concernant l'induction de tumeurs par des virus, ou l'apparition de nouveaux déterminants antigéniques sur ces néoformations.

Des expériences analogues à celles évaluant le rôle joué par les phénomènes d'immunité cellulaire et humorale dans le rejet des greffes, ont démontré que le développement de l'immunité cellulaire est un des facteurs les plus importants. Son importance réside dans le rejet ou l'arrêt de la croissance des tumeurs solides et de beaucoup de tumeurs capables de se multiplier à partir d'une seule cellule (type dispersé) telles que les tumeurs ascitiques et les leucémies. Des tumeurs de type dispersé peuvent également être tuées par l'action de l'anticorps correspondant et du complément, les cellules étant lysées par ce mécanisme (91) (92).

A propos du rejet d'une homogreffe chirurgicale, THOMAS (132), en 1959, se demandait si, au lieu de la destruction d'un tissu étranger, il ne s'agissait pas plutôt « *du mécanisme primaire de défense contre les néoplasmes* ». Cette interprétation de la signification biologique d'un artifice expérimental : le rejet d'un tissu étranger, est en quelque sorte l'extension de la théorie de BURNET (16), selon laquelle les mécanismes immunologiques peuvent détruire les cellules tumorales avant toute révélation de leur existence, BURNET a utilisé le terme de « *surveillance immunologique* » (17), pour montrer qu'un individu « *peut faire face aux mutations somatiques et aux néoplasmes potentiels* » (18).

Mais hélas, dix ans après l'article de THOMAS, PENN (111), décrivit cinq receveurs de greffes de rein qui développèrent des lymphones malins. Chacun de ces patients avait reçu comme thérapeutique immunodépressive de l'azathioprine et de la prednisone, et trois d'entre eux avaient reçu du sérum antilymphocytaire. On compte actuellement plus de cinquante cas de néoplasmes spontanés chez des receveurs de rein.

Ceci prouve que les réponses immunologiques de l'homme sont importantes dans le contrôle d'une tumeur : une immunodépression forte et prolongée semble capable d'accroître le risque de cancer. Le système immunologique exerce donc une véritable fonction policière vis-à-vis de l'immunité de transplantation, le succès de certaines transplantations rénales entre individus histocompatibles en est une preuve supplémentaire. A ce propos, beaucoup d'experts pensent aujourd'hui que le développement de néoplasmes chez les receveurs de rein n'est que la conséquence de l'inhibition du mécanisme de « *surveillance anti-tumeur* », inhibition créée par les thérapeutiques immunodépressives utilisées pour prévenir les réactions de rejet contre l'organe greffé.

Je vais donc essayer, dans cette thèse, d'examiner quelles sont les possibilités de relations entre l'immunodépression et les néoplasmes, ce sujet dépassant bien entendu les classiques transplantés pour s'étendre aux milliers de malades recevant des thérapeutiques à visée immunodépressive pour de très nombreuses raisons.

Dans une deuxième partie expérimentale, j'examinerai quelles sont les relations entre l'immunodépression et un système de maladie immunologique : la réaction chronique de rejet d'un greffon-contre-l'hôte. J'ai eu la possibilité de travailler et approfondir ce très intéressant trouble immunologique en tant que « *Research fellow* » dans le service d'Immuno-Hématologie du Professeur Robert S. SCHWARTZ à Boston.

PREMIÈRE PARTIE

ÉTUDE THÉORIQUE DES RELATIONS ENTRE L'IMMUNODÉPRESSION ET LES NÉOPLASMES

A - LES DIFFERENTES CONDITIONS D'APPARITION DE L'IMMUNODEPRESSION

I - IMMUNODÉPRESSION SPONTANÉE ET CANCER : LES MALADIES AVEC DÉFICIT IMMUNITAIRE

Bien qu'il y ait peu de renseignements sur une possible relation entre les maladies avec déficience immunologique et le cancer, certains pensent qu'elle existe réellement (51). Mais les nombreuses différences dans les manifestations cliniques de telles maladies ont rendu difficile la corrélation exacte entre un certain type de désordre et un néoplasme. Le type de malignité le plus fréquemment rencontré dans ce genre de maladies est celle du système lymphoréticulaire ; quelques sarcomes et carcinomes malins ont aussi été décrits (24).

Les néoplasmes apparaissent aussi bien dans les maladies avec déficit de l'immunité cellulaire que dans celles où les deux types d'immunité : cellulaire et humorale sont atteintes. En 1968, M. SELIGMAN, M. FUDENBERG et R. A. GOOD ont proposé une classification en trois types des déficits immunitaires (122), classification que je suivrai pour montrer l'incidence de malignité dans ce type de maladies.

1) Troubles de l'immunité humorale

Dans la *maladie de BRUTON* il s'agit essentiellement d'un déficit de l'immunité humorale, avec une baisse du taux des immunoglobulines, une absence de secrétion d'anticorps sériques, une diminution des plasmocytes et des centres germinatifs dans les ganglions ; par contre, les lymphocytes circulants, le thymus et la réponse immunologique cellulaire restent strictement normaux.

Dans cette anomalie congénitale les malades qui survivent ont un risque accru de leucémies ; mais peu de cas ont pu être décrits (52). F. ROSEN, qui a vu plus de cent cas d'agammaglobulinémie, dit qu'il n'a jamais vu de néoplasme réellement convaincant dans cette maladie ; il a cependant observé à l'autopsie de huit de ces patients, une réaction lymphoproliférative inhabituelle. Chez quelques-uns de ces enfants, des virus infectieux ont pu être isolés à partir du tissu lymphoïde, et F. ROSEN pense que cette hyperplasie lymphoïde pourrait être une réponse à une stimulation infectieuse chronique.

2) Troubles de l'immunité cellulaire

A l'opposé, le *syndrome de DIGEORGE* entraine une diminution du taux des lymphocyres circulants, une absence de thymus, et une réponse immunologique cellulaire nulle ; les centres germinatifs et les plasmocytes sont normaux et le taux des immoglobulines reste strictement physiologique.

Dans la *lymphopénie récessive autosomale*, le déficit porte aussi essentiellement sur les phénomènes d'immunité cellulaire.

Dans ces deux cas, la mort des enfants est généralement trop précoce pour porter une conclusion quelconque (souvent mort néo-natal pour tétanie dans le syndrome de DIGEORGE).

3) Troubles de l'immunité humorale et cellulaire

Une troisième catégorie de déficit immunitaire associe un trouble de l'immunité humorale et cellulaire : telle est *l'ataxie telangectasie* où les deux systèmes sont touchés. Les auteurs pensent qu'il s'agit alors d'un déficit des cellules souches médullaires. Trois cas de greffes de cellules souches médullaires ont pu restaurer les fonctions immunitaires de tels enfants. Dans cette maladie le déficit de l'immunité cellulaire est prédominant ; il existe un taux élevé de toutes sortes de néoplasmes chez les proches parents (36), suggérant l'existence d'un facteur génétique.

Dans le *syndrome de WISKOTT-ALDRICH* où la dysglobulinémie est majeure, on voit apparaître des lymphomes malins et des leucémies. Une relation étroite pourrait exister avec la fréquence des infections virales dans cette maladie, ces infections servant de stimulus chronique dont l'aboutissement final serait un cancer (131).

4) Déficiences partielles des deux systèmes

Les maladies avec déficience partielle du système immunologique pourraient peut-être nous en dire plus long sur la cellule réellement chargée de la surveillance dans l'apparition de syndromes malins.

Mais si le mécanisme de surveillance est basé sur l'immunité cellulaire seule, on ne devrait pas trouver une haute incidence de néoplasmes dans l'agammaglobulinémie congénitale ; en effet dans cette maladie, si la production d'immunoglobulines est déficiente, l'immunité cellulaire est intacte.

On note pourtant que dans les sarcoïdoses, bien connues pour un déficit important de l'immunité cellulaire, on ne rapporte pas une très haute incidence de cancers (106). Il pourrait peut-être s'agir d'une stimulation infectieuse chronique comme dans le *syndrome de CHEDIAK-HIGASHI* où le défaut majeur semble être une anomalie dans la morphologie et la fonction des granulocytes ; les patients qui ne meurent pas d'infection succombent par prolifération lymphoréticulaire maligne (25).

II - IMMUNODÉPRESSION ACCIDENTELLE ET CANCER

Deux catégories d'agents : les carcinogènes chimiques et les virus oncogènes ont été étudiés en laboratoire pour leur capacité d'induire des néoplasmes ; ces deux agents ont aussi la propriété intéressante d'être immunodépresseurs. Savoir si oui ou non leur propriété tumorale est reliée à leur effet immunodépresseur n'a pas vraiment été prouvé. A cause de cette inconnue ils seront donc classés suivant leur effet primordial, celui d'induire des néoplasmes.

1) Les carcinogènes chimiques

Il n'est pas question de faire ici une liste complète des principaux carcinogènes chimiques, ni de leur action ou composition, tout ceci ayant été abondamment étudié au cours de ces dernières années pour l'induction expérimentale de tumeurs. Mais il serait très intéressant de connaître les propriétés immunodépressives de quelques-uns, parmi les plus connus, de ces carcinogènes ; cette immunodépression apparaît aux deux niveaux cellulaire et humoral.

a) *Immunodépression au niveau cellulaire*

Lorsque l'on peint la peau de jeunes souris adultes avec des hydrocarbures carcinogènes, ceci produit un délai dans le rejet d'allogreffes de peau (113) ; le degré d'immunodépression varie avec les différentes souches de souris : il y a peut-être un facteur génétique dans cette réponse. Dans les souches susceptibles, cette immunodépression peut durer pendant toute la vie de l'animal. Bien sûr la dose de carcinogène, sa voie d'administration, et la période du développement de l'animal pendant lequel il est donné (6), ont chacun une profonde influence sur l'immunodépression et l'effet carcinogénique, ces deux effets étant par ailleurs parallèles.

Une étude quantitative de cette immunodépression a été faite par LINDER (99). Cet auteur a montré que quand il existe une forte différence antigénique entre le donneur et l'hôte, le *methylcholanthrène* (M. C. A.). n'influence pas le rejet de greffes de peau. Par contre, s'il existe une différence antigénique faible entre le donneur et l'hôte, les greffes de peau faites pendant un court intervalle de temps avant ou après l'apparition d'une tumeur induite par le M. C. A., ont un temps de survie plus long que la normale.

Des résultats similaires ont été obtenus avec *l'uréthane*. FOX et BOCK (42) ont montré que ce puissant carcinogène ne prolongeait pas la survie de greffes de peau fortement histoincompatibles chez les souris ; cependant LAPPE (94) a trouvé chez les deux tiers d'un lot d'animaux traités avec l'uréthane, un délai dans le rejet de greffes de peau faiblement histo-incompatibles. LAPPE a en particulier montré que les adénomes du poumon étaient d'apparition plus fréquente chez les animaux ayant eu une immunodépression au préalable. De plus, le nombre de tumeurs du poumon chez des souris thymectomisées était parallèle à la durée de survie de leurs greffes de peau. Ces données semblent prouver que, tout au moins dans le cas de l'uréthane, le degré d'immunodépression peut servir d'index pour le développement d'une tumeur.

b) *Immunodépression au niveau sérologique*

MALMGREN en 1952 a décrit un grand nombre de carcinogènes chimiques qui provoquaient une baisse marquée du taux des anticorps sériques (101), ceci même quand la dose du carcinogène était insuffisante pour l'induction d'une tumeur. Le même effet n'a pu être retrouvé avec des corps chimiques voisins non carcinogènes.

STJERNSWARD a apporté une nouvelle précision dans la nature de cette immunodépression en montrant qu'une dose unique de M.C.A. donnée à des souris adultes diminuait leur taux d'anticorps en réponse à des globules rouges de mouton et ceci pendant toute la période de latence du développement de la tumeur.

Le carcinogène n'est immunodépresseur que quand il est injecté avant l'antigène ; s'il est injecté après le début de la production d'anticorps il est beaucoup moins efficace. Donc le M. C. A. semble affecter les cellules immunocompétentes avant qu'elles ne soient stimulées par un antigène. Ce mécanisme d'immunodépression ressemble à celui de l'irradiation, mais s'oppose à celui de la 6 mercaptopurine qui déprime les réponses immunitaires de façon maxima quand il est injecté après la stimulation antigénique ; ceci a été démontré par R. S. SCHWARTZ dans une étude sur les thérapeutiques immunodépressives (117).

c) *Conclusions sur les relations des carcinogènes avec l'immunodépression*

Un autre support a été donné à cette théorie avec la découverte que la lignée de souris « I », qui est une lignée résistante à l'action des carcinogènes l'est aussi à leur action immunodépressive (128). Mail il a aussi été montré que, après un traitement par les hydrocarbures, cette lignée de souris changeait de manière statistiquement différente, ses rapports vis-à-vis de l'oncogénicité et de l'immunodépression. Il est donc possible que cette lignée « *I* » ait une défense non immunologique contre l'induction de cette catégorie de cancers ; peut-être ces souris possèdent-elles un métabolisme particulier qui rendrait le M. C. A. inactif.

D'autres expériences ont montré que chez des animaux traités par le M.C.A. on pouvait greffer des tumeurs de très haute antigénicité, probablement à cause de l'immunodépression développée pendant la période de latence. Cette immunodépression joue aussi dans le fait que lorsque l'on excise une tumeur induite par le M. C. A., et que l'on retransplante leurs propres cellules tumorales aux mêmes animaux, ceux-ci développent une 2e tumeur beaucoup plus rapidement que les contrôles. Dans ce dernier cas les « *anticorps facilitants* » décrits par les HELLSTROM doivent aussi jouer un rôle (57).

L'immunodépression semble donc jouer un rôle dans le mécanisme de développement des tumeurs induites par les carcinogènes chimiques. Bien sûr, d'autres facteurs entrent également en jeu comme la période de l'administration du carcinogène aussi bien dans

la vie de l'animal que par rapport à la stimulation antigénique, soit qu'elle suive, soit qu'elle précède cette administration ; la dose du carcinogène est aussi importante. Parmi les plus récentes découvertes, une corrélation certaine a été démontrée entre le locus H2 des souris et le développement de tumeurs de la peau induites par le M.C.A. (32). DAUSSET a montré récemment combien ces loci, supports de la majeure partie des antigènes de transplantation (système H2 chez la souris, H. L. A. chez l'homme) peuvent être importants dans la tumorogenèse et le développement de certaines maladies (22).

Pour ce qui est de l'immunodépression au niveau cellulaire, le degré de dépression immunitaire semble dépendre en grande partie de la force de l'antigène testé : la réponse à des antigènes « *forts* » demeure pratiquement inchangée, tandis que l'immunodépression fait sa preuve lors de la réponse à des antigènes dits « *faibles* ». Ceci semble donc supporter la théorie selon laquelle des tumeurs de faible antigénicité se développent chez des individus avec un faible degré d'immunodépression, tandis qu'à des tumeurs de forte antigénicité correspondent des immunodépressions beaucoup plus considérables. De nombreuses expériences ont été faites dans ce sens ; dans le cas d'un carcinogène chimique, l'uréthane, quand on thymectomise l'animal avant l'administration de ce produit, une tumeur de plus haute antigénicité se développe, par rapport à celle induite par le carcinogène seul (7).

2) Les virus oncogènes

La « *théorie de l'oncogène* » a été développée par HUEBNER et TODARO (65). Selon lui l'oncogène est l'unité génétique hypothétique, possédée par chaque cellule de tous les vertébrés, unité qui, dans des conditions spéciales, pourrait être « *déréprimée* » et coder la synthèse d'un virus oncogène. Le rôle des virus oncogènes est tout particulièrement intéressant depuis qu'il a été prouvé qu'ils sont à l'origine de beaucoup de cancers chez les rongeurs. Ils semblent également être à l'origine de cancers chez l'homme, mais ceci, bien que supposé (34) n'a pas encore été prouvé.

Nous serions donc la source même de nombreux cancers, cancers qui n'auraient plus à être stimulés par des agents extérieurs déprimant le mécanisme de surveillance immunitaire tel par exemple l'immunodépression. Or, l'une des caractéristiques de ces virus oncogènes est que, de même que les carcinogènes chimiques, ce sont des agents immunodépresseurs.

a) *du point de vue immunité sérologique*

Des rats nouveau-nés injectés avec le virus de MALONEY développent par la suite une hypogammaglobulinémie. Cette hypogammaglobulinémie vient d'une diminution de la synthése des immunoglobulines G (20).

Le virus de FRIEND injecté à des souris adultes, non immunisées auparavant, diminue leur réponse primaire et secondaire aux globules rouges de mouton (135). Cette diminution est due à un manque de cellules productrices de l'immunoglobuline G par opposition à l'immunoglobuline M. Ce même effet a été retrouvé chez les rats injectés avec le virus de MALONEY.

De même des souris injectées avec le virus de RAUSCHER présentent une diminution de leur réponse aux globules rouges de mouton et à la sérum-albumine de bœuf (135).

b) *du point de vue immunité cellulaire*

Des souris injectées avec le virus de GROSS deviennent incapables de rejeter des greffes de peau faiblement histoincompatibles (26).

FRIEDMAN et CEGLOWSKI (44) ont montré que l'inoculation du virus de FRIEND à des souris adultes provoquait une diminution dans le nombre de cellules capables de répondre à un antigène étranger. Cet effet est encore accentué quand on accroit le délai entre l'inoculation du virus et la stimulation antigénique. Ce genre de mécanisme ressemble étrangement à celui qui provoque l'immunodépression lors du traitement par les carcinogènes chimiques (6).

c) *Mécanisme probable de cette immunodépression*

Dans tous les cas précités l'immunodépression est générale : elle concerne un antigène sans aucune ressemblance avec le virus injecté. Cette immunodépression n'est donc pas due à une « *compétition antigénique* » entre l'antigène testé et l'antigène viral, mais plutôt à une anomalie du métabolisme cellulaire, induite par l'agent viral.

Le virus de FRIEND, par exemple, produit une profonde diminution dans la synthèse des DNases et RNases de l'organisme ; mais au même moment la rate augmente son stock d'acides nucléiques (124).

Il semble donc que la cible du virus soit une cellule souche, engagée dans une réponse immunitaire.

d) *Les virus à A. D. N.*

L'effet de l'injection des virus oncogènes à A.D.N. sur les réponses immunitaires a été moins bien étudié.

L'injection du virus SV40 à des hamsters nouveau-nés ne modifie pas de façon sensible leur réponse aux globules rouges de mouton. Cependant, parmi ces animaux, 95 % d'entre eux vont développer des tumeurs entre les âges de 3 et 5 mois (45).

Il est cependant intéressant de noter que l'injection par des virus oncogènes à A. D. N. n'est possible que quand ceux-ci ont été administrés pendant la période néo-natale (14) ; dans le cas contraire l'aide d'un immunodépresseur puissant est nécessaire. Comme la période néo-natale est celle de l'immaturité du système immunitaire, il est possible que l'infectivité de ces virus soit directement liée à l'état du système immunitaire chez l'hôte.

e) *Relations génétiques entre les virus et l'immunodépression*

Est-ce que cette immunodépression n'appartient qu'aux virus oncogènes ?

On sait que le virus de la maladie de NEWCASTLE inhibe in vitro la production d'anticorps par des cellules sensibilisées. Cet effet paraît directement lié à l'action toxique de ce virus sur la cellule, qui se termine par la mort même de la cellule (103).

On sait également que, durant la période infectieuse des oreillons, la réactivité de la peau à la tuberculine est négative ; celle-ci redevient positive dès la période de convalescence (126).

Les lymphocytes d'enfants atteints de rubéole congénitale, cultivés in vitro, ne répondent pas à un stimulateur non spécifique : la phytohémagglutinine. Si l'enfant survit cette réponse apparaît avec le temps. Cependant, les lymphocytes d'enfants atteints d'autres virémies congénitales comme la varicelle et la roséole ont des réponses normales (104).

Il semble donc que l'immunodépression soit une propriété en général, le cas des virus non oncogènes demandant cependant des études plus approfondies.

Mais alors s'il est vrai que ces virus provoquent une immunodépression, ils favoriseraient donc une baisse du mécanisme de surveillance ? Par exemple les oreillons pourraient provoquer la prolifération d'un clone de cellules néoplasiques jusque-là quiescent, et une vaccination antigrippale bénigne déprimerait pendant un court temps le mécanisme de surveillance.

III - IMMUNODÉPRESSION PLANIFIÉE ET CANCER

L'intérêt des thérapeutiques immunodépressives est considérable; ces agents sont en effet capables d'agir sur des réponses immunologiques telles que l'immunogénicité, l'immunité cellulaire, la mémoire immunologique, la production d'anticorps et l'induction de la tolérance immunitaire. Tous ces agents, sauf le sérum antilymphocytaire ont été surtout étudiés pour leur effet inhibiteur sur les cancers. Ce sont en effet des drogues dites « *anti-mitotiques* », capables d'empêcher la multiplication cellulaire en agissant sur différents organes vitaux de la cellule en voie de reproduction.

L'étude des relations de chaque agent immunodépresseur est cependant rendue difficile par le fait que chaque patient reçoit généralement plusieurs de ces drogues, leurs effets se complétant ainsi.

Un autre grand intérêt des thérapeutiques immunodépressives est la prévention du rejet dans la transplantation d'organe. Dans ce secteur la drogue la plus intéressante est le sérum antilymphocytaire.

Cette étude sera donc divisée en 3 parties, la première considérant l'effet des immunodépresseurs dits chimiques, lorsque le sérum antilymphocytaire (S. A. L.) n'a pas été employé simultanément, la deuxième partie étudiant le rayonnement X, la troisième partie l'immunodépression par le S. A. L.

1) Les immunodépresseurs chimiques

Il ne s'agit pas, bien sûr, d'une étude complète de tous les antirevue de leurs rapports avec le développement de néoplasmes, surtout métabolites connus, mais plutôt, parmi les plus utilisés d'entre eux, d'une quand une étude expérimentale a été faite.

a) *Les corticostéroïdes*

La première observation d'une action des glandes surrénales sur le tissu lymphoïde date d'une centaine d'années et fut faite par ADDISON (1) ; il nota la présence d'une hyperplasie lymphoïde chez des patients aux surrénales atrophiques. Depuis, de nombreuses études ont montré que les corticostéroïdes sont de puissants agents lymphocytolytiques ; c'est d'ailleurs probablement par ce mécanisme que ces agents dépriment la formation d'anticorps. Une étude complète de ce mécanisme particulier a été faite par R. SCHWARTZ (118).

L'effet de ces hormones sur la réponse immunitaire semble supérieur à leurs propriétés carcinogéniques. Cependant, le fibrome de SHOPE, qui est un néoplasme induit par un virus chez le lapin, se développe beaucoup plus rapidement et régresse beaucoup plus lentement lors d'un traitement simultané par la cortisone ou la méthylprédnisolone (79). Chez les souris un traitement préalable par la cortisone augmente le pourcentage d'animaux qui développeront une tumeur après avoir été injectés par des virus de sarcomes murins. Comme dans le cas du fibrome de SHOPE, la cortisone ralentit la régression spontanée de ces tumeurs (79).

Des babouins, qui avaient été traités par la cortisone auparavant développèrent des sarcomes après une injection du virus murin de ROUS. Un des contrôles parmi ces babouins, qui avait été traité par la cortisone mais n'avait pas reçu le virus murin, développa le même sarcome quelque temps après l'apparition des tumeurs chez les animaux expérimentaux. On notera que ces animaux étaient tous gardés dans la même pièce. Il est très rare d'arriver à obtenir des sarcomes chez des primates à partir de virus non humains, à plus forte raison murins: on pense donc que dans ce cas précis il s'agissait de contamination par les animaux traités (83). Cet exemple rappelle une observation similaire chez la souris lors d'une forte immunodépression par thymectomie et injection de sérum antilymphocytaire présentée plus loin (46).

Il faut cependant ne pas oublier qu'il existe des différences majeures parmi les espèces quant à la susceptibilité aux corticostéroïdes. Pour l'effet lymphocytopénique, l'homme, le singe et le cobaye sont relativement résistants (48) (123). La lymphocytopénie chez les patients traités par la cortisone ou l'A. C. T. H. est généralement faible et passagère (quand elle se manifeste) (41) (119). De plus, les corticostéroïdes n'ont pas vraiment d'effets sur la synthèse des anticorps chez l'homme.

b) *Les analogues des purines*

Le plus anciennement connu est la 6 Mercaptopurine (Purinéthol) ; elle permet d'obtenir des rémissions dans les leucémies aigües et dans la leucémie myéloïde en poussée myéloblastique. Il semble que cette drogue affecte sévèrement la cellule immunologiquement compétente. Dans le cas du fibrome de SHOPE, le traitement de lapins par la 6. M. P. empêche sa régression et favorise le développement de métastases (79).

L'Azathioprine (Imuran) est de connaissance plus récente et semble moins toxique chez l'homme. Cette drogue a justement été étudiée chez un animal du plus haut intérêt quant aux relations de l'immunodépression et des néoplasmes : la souris N. Z. B. Cette lignée pure d'animaux développe spontanément une anémie hémolytique auto-immune vers le 8e à 10e mois de sa vie ; de plus un réticulosarcome apparaît également chez 25 % de ces souris. Aucune augmentation dans l'incidence de ces néoplasmes n'a pu être obtenue avec le cyclophosphamide, la 6 M. P. ou les corticostéroïdes. Par contre, chez les souris N. Z. B. traitées par l'azathioprine, l'incidence de ces réticulosarcomes croît jusqu'à atteindre 70 %. Aucune explication satisfaisante de cet effet carcinogène de l'azathioprine n'a pu être donnée. Un autre facteur s'ajoute certainement à l'immunodépression puisque le cyclophosphamide, la 6. M. P. et la cortisone, agents également immunodépresseurs n'ont aucun effet (33).

c) ***Les antagonistes de l'acide folique***

L'améthoptérine (Méthotrexate) la plus employée parce que la moins toxique parmi ces drogues, est utilisée dans le traitement de la leucémie aigüe lymphoblastique et des chorioépithéliomes.

La régression du fibrome de SHOPE est également ralentie par le méthotrexate : ceci a été démontré par ALLISON et FRIEDMAN (2). Ils ont de plus démontré que, lors d'une deuxième injection du virus responsable de ce fibrome de SHOPE, les contrôles étaient immunisés contre ce virus ; au contraire les animaux expérimentaux traités par le méthotrexate développaient de nouvelles tumeurs au site même de la deuxième injection. Or cet antimétabolite diminue la production d'anticorps ; la présence des anticorps produits par une première infection est donc très importante pour prévenir d'éventuelles rechutes. Comme l'a démontré le Pr R. SCHWARTZ au cours du premier Congrès International d'Immunologie (Août 1971) : « *Immunorégulation par les anticorps* », l'anticorps présent joue son rôle régulateur dans la synthèse de nouveaux anticorps, d'ailleurs plus spécifiques. Par contre, dans le cas d'animaux traités par le méthotrexate, la synthèse d'anticorps est inexistante, le système régulateur ne fonctionne donc pas.

Il faut cependant garder à l'esprit comme l'a dit BERTINO (11) que « *Ces informations relèvent d'une étude expérimentale : le méta-*

bolisme de cette drogue peut jouer un rôle important dans l'efficacité et la toxicité des antifoliques, et les résultats donnés par une espèce choisie peuvent ne pas s'appliquer à l'homme ». Il est vrai, que si la méthotrexate déprime les réponses immunologiques du cobaye, de la souris et du chien, il a peu d'effet sur le lapin ; chez l'homme c'est une drogue immunodépressive puissante.

HUMPHREYS et ses collaborateurs (77) (78) ont étudié la croissance de la leucémie L 1210, qui est sensible au méthotrexate, et celle de ses variantes, résistantes aux antagonistes de l'acide folique. Quand cette leucémie L 1210 était transmise à des hôtes incompatibles, elle était souvent rejetée et les survivants devenaient résistants à une deuxième inoculation. Par contre si une leucémie résistante au méthotrexate est utilisée, et que la réponse immunitaire de ces animaux est amoindrie par un traitement préalable avec le méthotrexate, le cancer se développe et l'animal succombe.

Ces résultats sont d'une importance considérable chez l'homme, lorsque l'on considère le problème de néoplasmes résistant aux traitements chez celui-ci tels que la leucémie par exemple : lorsqu'une thérapeutique immunodépressive abolit totalement les réponses immunitaires d'un individu, sans avoir la moindre action sur la cellule maligne, dans combien de cas ne crée-t-on pas une accélération de la croissance et une dissémination du néoplasme primitif ?

2) Rayonnement X et cancer

De nombreuses expériences ont montré qu'un fort rayonnement X a une incidence significative sur la transformation néoplasique de tissus sains ; une lympholyse importante se produit également. Ces changements histologiques sont probablement dus à l'effet mutagène direct d'une radiation ionisante ; les expériences faites dans ce secteur suggèrent que l'immunodépression créée joue aussi un rôle.

3) Le sérum antilymphocytaire

Une revue préalable des propriétés les plus connues du S. A. L. aidera à comprendre ses relations avec l'induction et le développement de néoplasmes.

a) *Propriétés immunologiques du S. A. L.*

Le sérum antilymphocytaire est le plus puissant inhibiteur de l'immunité de transplantation à médiation cellulaire décrit jusqu'ici. Son effet immunodépresseur est produit par une déplétion sélective de la subpopulation de lymphocytes recirculants, sensibles à l'antigène et thymo-dependante. C'est pour cette raison que, chez les animaux expérimentaux l'immunodépression est accrue quand une thymectomie précède l'injection de sérum antilymphocytaire : la population thymo-dépendante disparaissant ainsi presque en totalité (95). Un traitement par le sérum antilymphocytaire inhibe aussi la formation d'anticorps, mais beaucoup moins fortement que l'immunité cellulaire (88). Par exemple, une seule injection de S. A. L., donnée de un à trois jours avant l'immunisation de souris par des globules rouges de mouton, diminue fortement la réponse primaire mesurée par le taux des anticorps dans le sérum (23) (53) ou les cellules formatrices de plaques (par la technique de JERNE ET NORDIN) (10).

Le S. A. L. peut aussi interrompre une réponse immunitaire, et à de très fortes doses, il efface même la mémoire immunitaire. LEVEY, MEDAWAR (96) et LANCE (89) ont montré que, chez des souris CBA qui avaient auparavant rejeté des greffes de peau de la souche A, un traitement intensif par le S. A. L., pouvait abolir complètement la mémoire de cette sensibilisation et rendre à l'animal un état de réactivité « *vierge* ». Une deuxième greffe de peau de la souche A était alors rejetée comme une première greffe.

La survie de greffes de peau chez des rongeurs traités par le S. A. L. est indépendante du degré d'histocompatibilité entre donneur et receveur ; ces greffes peuvent également être faites entre des espèces différentes.

Le S. A. L. déprime aussi la production d'interféron chez des souris infectées par des virus oncogènes (66) ou non-oncogènes (9). Ceci présente un intérêt tout particulier parce que l'administration d'interféron à des souris traitées par le sérum antilymphocytaire réduit très fortement l'incidence de néoplasmes chez ces animaux (66).

En dehors de son influence sur les réponses immunitaires d'un sujet normal, le S. A. L. a aussi des effets certains sur le développement de certains néoplasmes.

b) *S. A. L. et néoplasmes*

Parmi les différentes catégories de tumeurs influencées par le S. A. L., on distingue :

1 - le développement de tumeurs induites par des carcinogènes ou des virus,

2 - le taux d'acceptation de tumeurs transplantées,

3 - la rapidité du développement de tumeurs induites par des carcinogènes ou des virus,

4 - le développement de métastases,

5 - l'apparition de tumeurs par contagion simple, sans infection délibérée,

6 - l'action sur les néoplasmes des animaux génétiquement prédisposés.

1 - LE DEVELOPPEMENT DE TUMEURS INDUITES PAR DES CARCINOGENES OU DES VIRUS.

— *par des carcinogènes.*

Le transfert à des rats adultes de tumeurs induites par le méthylcholanthrène est plus facile après traitement par le S. A. L. De plus, on constate une accélération de la croissance de ces tumeurs et un développement de métastases plus rapide (39). Il semble que cette catégorie de tumeurs, caractérisée par un antigène spécifique relativement fort, sous l'effet du S. A. L. se développe comme une tumeur à antigène spécifique faible (39).

Le S. A. L. semble cependant sans action sur le temps de latence du développement de tumeurs induites par le M. C. A. Ni HAUGHTON (56) ni FISHER (40) n'ont pu démontrer un raccourcissement significatif de ce temps de latence.

Le mode d'action du S. A. L. sur les carcinogènes chimiques n'est donc pas vraiment clair. Peut-être ces différences ne dépendent-elles que du processus expérimental. Dans celui de FISHER (40) l'injection de S. A. L. n'a été commencée que 100 jours après l'administration de M. C. A., puis poursuivie jusqu'au jour de l'apparition de la tumeur. L'immunodépression n'a peut-être aucun effet sur la fin de la période de latence, comme ces auteurs l'ont d'ailleurs suggéré.

— *par des virus*

De multiples expériences ont été faites quant à l'effet du S. A. L. sur les virus. En effet les patients en cours de traitement par le S. A. L. semblent fortement susceptibles aux infections virales.

Effectivement le S. A. L. affecte très fortement le mécanisme de l'immunité cellulaire, il semblerait donc normal qu'il modifie la réponse de l'organisme aux virus.

WOODRUFF, JAMES, ANDERSON et ABAZA (136) ont noté que deux de leurs chiens qui avaient été traités par du S. A. L. et avant, vaccinés contre des infections virales (vaccin à virus vivants mais atténués) étaient morts de ces mêmes infections virales. BALNER et DERSJANT (8) ont aussi noté des morts dues à des infections virales chez des singes traités par le S. A. L.

Un traitement par le S. A. L. facilite les infections murines par les virus de la vaccine (67), de l'influenze, de FRIEND et de RAUSCHER (68). Un tel traitement diminue aussi la production d'interféron chez des souris injectées avec le virus de NEWCASTLE ou avec l'A. R. N. synthétique. In vitro le S. A. L. facilite l'infection de lymphocytes humains en culture par le virus de la stomatite vésiculaire (35).

Le traitement par le S. A. L. exerce des effets paradoxaux dans certaines infections virales aux caractères infectieux particuliers. Ainsi le traitement par le S. A. L. protège contre l'infection par de faibles doses du virus 17 D de la fièvre jaune (mais pas contre de fortes doses du même virus) (69). Le S. A. L. diminue probablement la réponse inflammatoire initiale à ce virus, laquelle joue certainement un rôle dans la morbidité. Le S. A. L. joue aussi un rôle protecteur contre les effets léthaux du virus de la chorioméningite lymphocytaire (49) (70) ; en effet l'infection « *per se* » ne produit que peu de symptôme, et des animaux rendus partiellement tolérants à ce virus par une injection néo-natale ou une thymectomie restent sains. Par contre, une encéphalite suivie de la mort de l'animal se produit quant une réponse immunitaire est conduite contre ce virus localisé dans tissu nerveux.

Si le S. A. L. est donné pendant une période prolongée à des animaux qui ont survécu à une chorioméningite lymphocytaire, la virémie réapparaît. A l'arrêt du traitement par le S. A. L. la virémie disparaît de nouveau (134). En dépit de ceci on note qu'un traitement chronique de souris CBA par du S. A. L. pendant six mois au plus,

n'augmente pratiquement pas l'incidence de mortalité, d'infection ou de formations tumorales (90) (130). Peut-être l'immunité humorale épargnée par le traitement avec le S. A. L. suffit-elle dans la défense contre des infections banales ; par contre l'immunité humorale serait diminuée avec des doses comparables de radiothérapie, de stéroïdes ou de drogues cytostatiques.

2 - LE TAUX D'ACCEPTATION DE TUMEURS TRANSPLANTÉES

On constate un développement plus facile de tumeurs transplantées venant d'animaux traités par le méthylcholanthrène [voir ci-dessus (39)].

Dans le cas de la transplantation du carcinosarcome 256 de WALKER la thymectomie néo-natale permet le développement lent de cette tumeur chez 86 % des animaux. Si on ajoute un traitement par le S. A. L. tous les animaux développent cette tumeur (87).

3 - LA RAPIDITÉ DU DÉVELOPPEMENT DE TUMEURS INDUITES PAR DES VIRUS OU DES CARCINOGÈNES

C'est le cas de certaines tumeurs induites par des carcinogènes chimiques et de la plupart des tumeurs induites par des virus. Par exemple, dans le cas du virus de RAUSCHER, le S. A. L. donné immédiatement ou après l'inoculation de ce virus, accroît la rapidité du développement de la leucémie (71).

4 - LE DÉVELOPPEMENT DE MÉTASTASES

Dans le cas des tumeurs induites par le M. C. A. non seulement l'induction de tumeurs était plus facile mais encore des métastases se développaient (39).

DEODHAR et CRILE ont montré que des tumeurs développées dans un modèle de maladie allogénique se métastasiaient plus facilement sous l'effet du S. A. L. (27).

5 - L'APPARITION DE TUMEURS PAR CONTAGION SIMPLE, SANS INFECTION DÉLIBÉRÉE

Des souris thymectomisées et traitées par le S. A. L. développent une haute incidence de tumeurs après inoculation avec le virus du

polyome. Les contrôles thymectomisés et traités par le S. A. L. sans inoculation de virus développèrent des tumeurs similaires (47). Or ce genre de tumeurs n'existe pratiquement pas du point de vue spontané chez les souris. D'ailleurs, ces animaux étaient logés dans la même pièce que ceux traités par le virus, et montraient des signes spécifiques d'infection par le virus du polyome. Par contre, d'autres souris dans la même pièce non thymectomisées ni traitées par le S. A. L., ne montrèrent aucun signe d'infection.

Il semble donc que le traitement par le S. A. L. accroisse la susceptibilité de ces animaux à l'oncogénicité de certains virus.

6 - L'ACTION SUR LES NÉOPLASMES D'ANIMAUX GÉNÉTIQUEMENT PRÉDISPOSÉS

Un exemple est particulièrement frappant : celui de la souris SJL qui est génétiquement prédisposée à l'apparition d'un lymphome ressemblant beaucoup à la maladie de HODGKIN. Normalement le temps de latence minimum d'apparition de cette tumeur est de 1 an, l'incidence maximum étant de 70 % à 2 ans, date à laquelle ces souris meurent. Si ces animaux sont traités par le S. A. L. le temps de latence est très fortement diminué, et l'incidence d'animaux atteints supérieure (19).

C'est là le seul exemple d'apparition de néoplasmes sous l'action du S. A. L. chez un animal n'ayant pas été délibérément infecté par un virus — ou traité par un carcinogène. On constate le même genre de résultats chez la souris N Z B traitée par l'azathioprine (33). Dans ces deux cas l'on doit se rappeler l'importance du facteur génétique.

En conclusion il ne semble pas que le S. A. L. seul puisse induire une tumeur. Certaines observations pourraient prêter à confusion comme celle de ce patient qui développa un sarcome de type réticulaire au site de l'injection du S. A. L. (28). Mais de nombreux animaux traités par le S. A. L. puis recevant un virus intraveineux, développèrent un réticulosarcome au site de l'injection du S. A. L. (40).

Il faut donc soit une infection par un virus oncogène, soit un trait génétique prédisposant au cancer pour voir apparaître une tumeur chez des animaux expérimentaux ; jusqu'à présent il ne semble pas que le S. A. L. à lui seul en soit capable.

B - IMMUNODEPRESSION ET CANCER

Les mécanismes immunitaires du cancer

Un néoplasme représente une entité immunologique : il possède ses propres antigènes, différents des tissus voisins. Le premier à l'avoir prouvé fut GROSS qui, en 1943, montra qu'une lignée pure de souris pouvait être immunisée contre un sarcome induit chez des souris de la même lignée (54). Par la suite de nombreux auteurs ont confirmé qu'il existait un antigène spécifique pour chaque tumeur (T. S. A.), ceci a pu même être démontré dans le cas des tumeurs autochtones (85).

Depuis, l'existence de ces antigènes spécifiques, ainsi que la réponse immunologique de l'organisme, ont pu être bien établis (108). On trouve généralement que l'immunogénicité de ces T. S. A. est très faible, comparable seulement aux antigènes les plus faibles d'histocompatibilité des tissus normaux. Il existe des différences suivant l'agent inducteur ; dans le cas des carcinogènes ces antigènes diffèrent pour chaque tumeur induite par eux ; dans le cas d'un virus particulier les néoplasmes induits par lui possèdent les mêmes déterminants antigéniques.

Tous ces principes ont été découverts au cours de recherches sur des tumeurs d'animaux expérimentaux ; à l'heure actuelle l'évidence se fait de plus en plus convaincante que les tumeurs humaines obéissent aux mêmes règles immunologiques. Cette évidence s'applique tout particulièrement au secteur des relations entre l'immunodépression et le cancer ; chez l'animal et chez l'homme une immunisation préalable par ces antigènes spécifiques des tumeurs confère une protection immunitaire à l'individu.

Il existe hélas une très grande variété de tumeurs chez l'homme et certaines semblent obéir à des mécanismes immunitaires beaucoup plus complexes. Certaines cependant ont été étudiées de façon extensive, chez l'homme et chez l'animal et leur mécanisme précisé, aide précieuse au traitement futur de ces tumeurs.

Parmi celles-ci on peut décrire le carcinome du colon, le mélanome malin, le cancer du sein, le sarcome ostéogénique, le neuroblastome, l'hypernéphrome ; certaines tumeurs sont particulièrement intéressantes parce que ce sont celles du système chargé de la surveillance immunologique, comme le lymphome de BURKITT ou la leucémie.

1) Le carcinome du colon

Dans ce secteur, une grande découverte a été faite : celle de l'antigène carcinoembryonnaire (C. E. A.) par GOLD et FRIEDMAN (50). Cet antigène n'est pas représenté sur les cellules normales du tractus gastro-intestinal, mais est présent dans le sang de nombreux malades ayant un cancer du colon ou du rectum.

De plus, dans le sérum de la plupart de ces malades, au stade non-métastatique de la tumeur, on trouve un anticorps dirigé contre cet antigène C. E. A. Le rôle de cet anticorps n'a pas encore été très clairement précisé ; on sait qu'il est absent lors du stade métastatique, probablement absorbé par de trop nombreuses tumeurs.

La découverte de cet antigène a suscité de nombreux espoirs ; d'un côté la titration rendue possible de cet antigène pourrait servir à détecter un cancer au stade infra-clinique, donc traitable ; d'un autre côté pour un malade déjà atteint il devrait être possible de stimuler une réponse spécifique contre cet antigène, traitement qui n'endommagerait donc pas les tissus sains. On a déjà réussi à isoler, à partir de tumeurs du tractus gastro-intestinal, une fraction de cet antigène qui est capable de provoquer une réaction allergique cutanée (74). Des travaux dans ce sens ont aussi été faits par les HELLSTROM qui ont mis au point une technique in vitro montrant une réaction immunitaire de type cellulaire contre des cellules tumorales autologues d'un carcinome du colon (58).

2) Le mélanome malin

On a également pu découvrir une spécificité antigénique dans cette tumeur, dont l'avantage est qu'elle est facilement extirpable.

Des patients présentant un mélanome malin ont été testés pour l'allergie cutanée avec des extraits de leurs propres tumeurs. Les tests furent positifs chez 3 sur 3 des patients avec un mélanome localisé, mais négatifs pour 5 sur 5 des patients présentant des métastases (37).

De même des anticorps contre ces antigènes ont été recherchés. LEWIS et son groupe ont découvert dans le sérum de certains de ces patients deux anticorps différents quant à leur spécificité (97) ; l'un d'eux était dirigé contre le cytoplasme de la cellule maligne, l'autre contre sa membrane. De même que précédemment, ces anticorps étaient absents au stade métastatique.

A partir de ces données encourageantes, ce même groupe de chercheurs a essayé de développer un traitement. En injectant leurs propres cellules tumorales irradiées à ces malades ils ont pu leur faire produire des anticorps cytotoxiques contre leur mélanome (80). Malheureusement cette réponse est brève (14 jours ou moins) et sans effet clinique appréciable pas plus destructeur que protecteur.

Récemment, JEHN a découvert un antigène dans le liquide d'un mélanome kystique (81). Cet antigène était capable de stimuler des cultures de lymphocytes non seulement du patient lui-même, mais encore d'autres patients présentant la même maladie. Il y aurait donc un antigène commun à tous les mélanomes ; le mélanome malin pourrait donc être dû à un virus oncogène, lequel induirait toujours les mêmes antigènes. Malheureusement, la présence d'un virus oncogène n'a jamais pu être démontrée.

3) Le cancer du sein

Une immunité cellulaire contre ce cancer a pu être démontrée in vitro par ANDERSEN, par le test de migration des leucocytes (3). Un extrait de la tumeur inhibe la migration sur des tubes capillaires des propres leucocytes de la malade ; ce test s'est avéré positif chez 8 sur 22 de ses patients. Ce phénomène est associé à l'immunité cellulaire, et est spécifique pour l'antigène qui a sensibilisé les leucocytes testés.

Cependant on ne peut toujours pas parler d'effet protecteur, parce que l'on n'a trouvé aucune corrélation entre l'état clinique des patients et la positivité ou négativité de ce test.

4) Le sarcome des os

Des anticorps dirigés contre leur propre tumeur, ont pu être visualisés par immunofluorescence, chez des malades présentant un ostéosarcome (105). D'autres découvertes sont d'un intérêt tout particulier :

a) Le sérum de ces malades a une forte incidence de réactivité contre les ostéosarcomes d'autres malades.

b) La même réactivité a été trouvée dans le sérum de la famille du malade et de ses proches. Ce caractère est retrouvé chez les groupes d'animaux expérimentaux infectés par un virus (85).

c) Un extrait cellulaire d'ostéosarcome, cultivé avec des cellules embryonnaires humaines, produit un antigène qui réagit avec le sérum des malades présentant un ostéosarcome.

d) En microscopie électronique le liposarcome montre des particules virales du type C, et le chondrosarcome du type A. Ces deux agents sont supposés être à l'origine de néoplasmes murins (29).

e) L'étude des familles de ces malades suggère deux faits importants : tout d'abord un facteur génétique, et ensuite un facteur infectieux devant l'apparition simultanée de cet ostéosarcome chez divers membres de la même famille.

5) Le neuroblastome

Dans ce type de néoplasme la preuve d'antigène spécifique n'a pu être apportée que de manière indirecte. Il est cependant certain que l'immunité cellulaire entre en jeu.

Les lymphocytes circulants d'enfants atteints de neuroblastome « *convalescents* » ou atteints de la forme disséminée, inhibent in vitro la croissance de leurs propres cellules tumorales ou de neuroblastomes étrangers (59). Un fait beaucoup plus curieux est celui-ci : les lymphocytes des mères de ces enfants ont un pouvoir cytotoxique vis-à-vis des cellules tumorales, non seulement de leurs enfants mais aussi d'autres enfants atteints de neuroblastome.

Le sérum de certains de ces enfants et de certaines mères inhibe la croissance de cellules tumorales en présence de complément, ce qui semblerait prouver la présence d'un anticorps. Cet anticorps peut exercer un effet protecteur : lorsque la tumeur est en pleine croissance l'addition de sérum aux cultures empêche l'effet inhibiteur des lymphocytes.

Le fait que les lymphocytes maternels agissent aussi bien sur les cellules tumorales de leurs enfants que sur celles d'autres enfants tend à prouver qu'il existe des antigènes communs à toutes ces tumeurs. Encore une fois il s'agit d'une caractéristique des néoplasmes induits par des virus chez les rongeurs.

En conclusion, l'effet cytotoxique des lymphocytes sur des cellules tumorales autologues suggère l'existence d'une immunité de type cellulaire. L'effet bloquant du sérum sur les lymphocytes, ressemble à un effet stimulateur, paradoxe qui sera étudié plus loin.

6) L'hypernéphrome

Bien que peu d'études aient été faites sur cette tumeur, il semble que là aussi existent des antigènes spécifiques, présents sur les cellules malignes et capables de stimuler les lymphocytes autologues. Une étude intéressante de ces antigènes a été faite sur des jumeaux (129).

7) Le lymphome du BURKITT

Ce néoplasme a été récemment le sujet de beaucoup de discussions et spéculations (107) (93) (15). Il s'agit d'un néoplasme de type lymphoréticulaire, tout spécialement répandu en Afrique tropicale et Nouvelle-Guinée. Les mécanismes immunitaires semblent jouer un rôle certain dans la régression de ce lymphome : la guérison spontanée existe, et l'action de la chimiothérapie est très sensible.

Dans le sérum de ces patients, des anticorps contre leurs propres cellules et celles d'autres lymphomes de BURKITT ont pu être détectés par immunofluorescence par KLEIN et ses collaborateurs. Les réactions sérologiques les plus fortes étaient celles des patients en période de rémission. Par ailleurs, le taux de ces anticorps était approximativement parallèle au bénéfice tiré de la chimiothérapie.

Il semble que les anticorps trouvés chez ces patients soient spécifiques pour le virus d'EPSTEIN et BARR (86) qui pourrait donc être l'agent en cause dans cette tumeur et dans la mononucléose infectieuse.

Le rôle de ces anticorps n'est pas encore clairement prouvé : un essai thérapeutique de transfert passif de ces anticorps à des malades atteints de ce lymphome n'a pas donné de résultats cliniques appréciables (63).

Le rôle de l'immunité cellulaire semble être prépondérant dans cette maladie. FASS et ses collaborateurs ont étudié les phénomènes d'allergie cutanée dans le lymphome de BURKITT avec des extraits d'une tumeur (38). Avant tout traitement par le cyclophosphamide, la positivité était de 1 sur 12 ; après traitement elle était de 7 sur 12. Ces 7 patients ont eu, par la suite, une longue rémission, tandis que les 5 patients négatifs ont eu une rechute précoce.

8) La leucémie

Dans cette maladie non seulement la réactivité mais encore toutes les fonctions métaboliques de la cellule sont changées (55). De plus, RUFFIE, BIERME R., COLOMBIES, DUCOS, SALLES-MOURIAN et BIERME S. ont décrit après bien d'autres auteurs des modifications des substances de groupes sanguins A, B, H, chez des patients leucémiques (114) (115) et des troubles très particuliers de la biosynthèse des immunoglobulines identifiés par des modifications des facteurs Gm.

Les cellules leucémiques semblent, elles aussi, posséder un ou plusieurs antigènes spécifiques. BACH et ses collaborateurs ont montré la présence d'antigènes sur les leucocytes de 3 patients atteints de leucémie aiguë en utilisant le test in vitro de cultures de leycocytes (5). Les leucocytes des patients en période de rémission ne possédaient pas ces antigènes, lesquels sembleraient donc spécifiques de ce type de tumeur.

Un effet stimulateur similaire des cellules leucémiques sur les lymphocytes a été constaté par FRIDMAN et KOURILSKY (43). Ces auteurs ont congelé des cellules leucémiques dans de l'azote liquide, procédé utilisé au centre de Transfusion Sanguine de Toulouse par le Pr DUCOS et ses collaborateurs (30). Lorsque les patients présentaient une rémission complète à la suite d'un traitement chimiothérapique, ils décongelaient les cellules leucémiques et les mettaient en culture avec les lymphocytes « *en rémission* » montrant par là que ces mêmes lymphocytes avaient été sensibilisés par des antigènes présents sur les cellules leucémiques.

CONCLUSION

Le fait qu'un individu puisse produire une réponse immunitaire contre sa propre tumeur pose de nombreux problèmes : en particulier, comment expliquer la persistance d'une tumeur chez un individu alors qu'il réagit contre elle ? Diverses explications ont été proposées :

a) OLD, BOYSE, CLARKE et CARSWELL suggèrent que les tumeurs analysées sont à un stade trop précoce de leur développement pour produire une réaction immunitaire quelconque (109) ; cette immunité peut ne se créer qu'à un moment où l'hôte est déjà dépassé par le degré de développement de la tumeur.

b) Il est possible qu'une barrière mécanique existe, empêchant la réponse immunitaire du patient de léser sa tumeur.

c) L'anticorps produit contre la tumeur pourrait fort bien ne pas être du type protecteur mais plutôt facilitant. De nombreux exemples ont été donnés en médecine expérimentale, montrant que certains anticorps dirigés contre les antigènes spécifiques des tumeurs, s'attachaient à cet antigène sans le détruire, voilant ainsi le site d'attaque de la réponse immunitaire (60), (64), (61), (62), (21) ; ces anticorps seraient donc plutôt du type bloquant. Le groupe des HELLSTROM

l'a déjà prouvé in vitro (84), beaucoup de patients ont dans leur sérum un facteur qui empêche la destruction de leur propre tumeur ou de tumeurs étrangères, par leurs lymphocytes. La nature de ce facteur bloquant, bien que n'ayant pas encore été prouvée, relève certainement du groupe des anticorps.

La réponse immunitaire vis-à-vis d'une tumeur existe donc, et elle peut être stimulée, certains patients en ont déjà fait la preuve. Lorsqu'une tumeur est au stade dépassé ou métastatique, les réponses immunitaires d'un individu sont bien sûr dépassées. Il est donc bien compréhensible qu'une immunosuppression quelconque, surtout si elle est prolongée ait une action sur la vie d'un individu.

Imaginons par exemple la contamination (ou la création par nous-mêmes : telle est la nouvelle théorie) par un virus oncogène. Ceci est susceptible d'arriver au moment où le système de défense d'un individu est diminué, une infection quelconque peut la causer. Si ce traitement est immunosuppressif, et si l'agent en question est cancéreux, l'individu développera un cancer ; à plus forte raison s'il a des tendances génétiques dans ce sens.

Imaginons maintenant la contamination d'un organe quelconque par un corps étranger, un virus par exemple, nous en cotoyons des milliers chaque jour. Si à ce moment-là le système de contrôle immunitaire est en déficit, par exemple au cours d'un traitement immunodépresseur pour une cause quelconque, et surtout si ce traitement est prolongé, le virus en question pourra se multiplier. Il se multipliera en très peu de temps suffisamment pour former un noyau de tissu anormal, noyau qui sera considéré comme étranger par le système immunitaire convalescent. Suivant l'organe en cause, une maladie auto-immune différente se développera. Si le système immunitaire est vraiment dépassé, cette réaction auto-immune se tranformera en cancer.

On conçoit donc le danger d'un traitement immunodépresseur, surtout à long terme ; si une infection virale (« *cancéreuse* ») se développe, le système de défense convalescent se trouvera bloqué.

Je consacrerai donc la deuxième partie à l'étude d'un procédé expérimental, provoquant une maladie auto-immune, laquelle se termine parfois par un néoplasme. Cette maladie auto-immune a la particularité intéressante de se développer à la suite d'une longue période d'immunodépression.

DEUXIÈME PARTIE

TRAVAUX EXPÉRIMENTAUX

Au cours de ces dernières années, une relation entre l'auto-immunisation et le développement de néoplasmes a été proposée ; les raisons en sont nombreuses : théoriques (21), cliniques (84) (120) et expérimentales.

Chez l'homme, les néoplasmes les plus fréquents au cours des maladies auto-immunes sont du type lymphoprolifératif. Le tableau ci-dessous résume les néoplasmes les plus fréquemment rencontrés au cours de quelques maladies auto-immunes.

TABLEAU I

MALADIES AUTO-IMMUNES	MALADIES LYMPHOPROLIFERATIVES
Anémie hémolytique auto-immune	Leucémie lymphoïde chronique *ou* Lymphosarcome
Purpura thrombocytopénique ...	Leucémie lymphoïde chronique
Arthrite rhumatoïde	Maladie de KAHLER *ou* Néoplasmes lymphoïdes
Glomérulonéphrite	Maladie de HODGKIN
Syndrome de SJOGREN	Lymphomes
Anémie de BIERMER	Maladie de KAHLER
Lupus érythémateux disséminé *ou* ..... Maladie de HASHIMOTO	Thymome

Il semble dont clair que beaucoup de phénomènes immunologiques puissent précéder un lymphome ou une leucémie de quelques mois ou quelques années. Une telle observation a suscité un grand intérêt et de nombreuses recherches sur les mécanismes immunologiques du cancer. Le modèle étudié dans cette thèse représente une approche à ce problème.

I - PRÉSENTATION DU MODÈLE EXPÉRIMENTAL

Il s'agit de la réaction chronique greffon-contre-l'hôte, réaction qui a non seulement un déroulement immunologique unique, mais est aussi une possible explication du mécanisme de l'oncogenèse comme nous le verrons par la suite.

La réaction de greffon-contre-l'hôte requiert certaines circonstances (125) :

a) que l'hôte soit incapable de rejeter le greffon,

b) que le greffon contienne des cellules immunologiquement compétentes,

c) que les tissus de l'hôte soient antigéniques pour le greffon.

L'étude présentée ci-dessous est réalisée entièrement chez la souris dont le système immunologique est très proche de celui de l'homme.

Des cellules lymphoïdes immunocompétentes (généralement de la rate) sont prélevées chez une lignée pure de souris A. Ces cellules sont administrées à l'hybride F1 de première génération, issu d'un croisement avec une autre lignée pure B. (Voir figure 1.)

Il manque aux cellules parentales (A ou B) un ou plusieurs des antigènes d'histocompatibilité de l'hôte (AB). Si les cellules lymphoïdes de l'un des parents (A par exemple) sont administrées à l'hybride, celui-ci ne peut réagir contre des antigènes qu'il possède déjà, par contre ces cellules parentales immunocompétentes vont réagir contre l'hybride (voir figure 2). Il se développe alors un certain type de maladie, appelé « *runt disease* » ou maladie secondaire, ou maladie homologue ou maladie allogène. La réactivité des cellules lymphoïdes ou « *greffon parental* » injectées peut être démontrée de plusieurs façons ; la plus simple est celle qui montre que l'anticorps produit par l'hôte et attaché à ses propres globules rouges, est dirigé contre le parent opposé par rapport à celui qui a été injecté (110). Cet anticorps peut être typé à l'aide de sérums dirigés contre les loci d'histocompatibilité les plus forts (le locus H2 chez la souris).

Il s'agit donc d'une stimulation antigénique chronique ; quels en sont les résultats ?

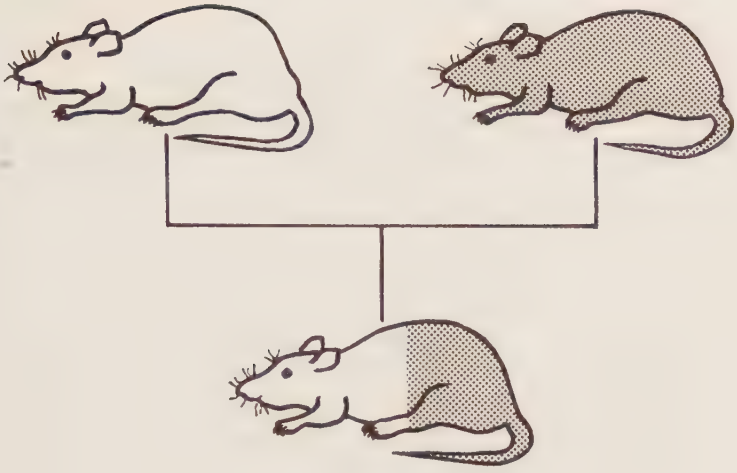


Figure 1 — Diagramme illustrant la répartition des antigènes de transplantation chez un hybride F1 issu de 2 parents A et B génétiquement dissemblables et de lignées pures.

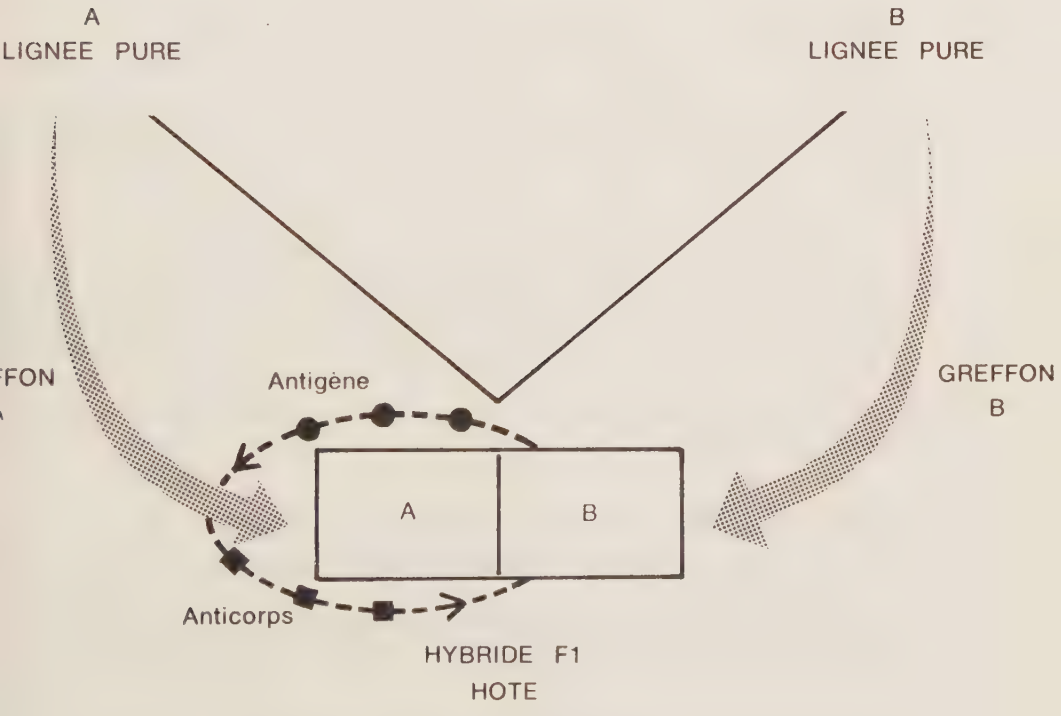


Figure 2 — Diagramme illustrant la réaction de « greffon-contre-l'hôte ».

II - MALADIE IMMUNOLOGIQUE ET TENDANCE AU NÉOPLASME : L'ABOUTISSEMENT DE CETTE STIMULATION ANTIGÉNIQUE CHRONIQUE

1) Propriétés de la maladie homologue

L'hôte ne peut détruire les cellules injectées puisqu'il possède déjà ces antigènes ; d'un autre côté il procure aux cellules parentales un milieu très favorable de survie. Donc ces cellules peuvent continuer leur action, créant une maladie auto-immune pour toute la vie de l'individu. La chronicité de cette réaction est très importante ; des formes aiguës ou subaiguës de maladies immunologiques produites par l'injection de cellules fortement histoincompatibles à des animaux nouveau-nés ou irradiés sont trop rapidement mortelles pour avoir une incidence néoplasique quelconque.

Or beaucoup de maladies auto-immunes ont une forte incidence de lymphomes et de leucémies comme l'a démontré le tableau précédent. Cette réaction chronique de greffon-contre-l'hôte a été prise comme modèle pour l'étude de quelques maladies auto-immunes de l'homme, tout spécialement celles qui représentent une interaction entre un système immunitaire « *malade* » et les tissus du patient (110) (127). Ce modèle peut aussi être comparé aux incidents hématologiques des transplantations de moelle osseuse. Pour les rendre possibles, il faut très fortement diminuer les réactions immunologiques du transplanté (à moins que la maladie en cause ne l'ait déjà fait) ; dans certaines transplantations réussies, la greffe de moelle osseuse immunocompétente montre donc une réaction immunologique contre un hôte incapable de se défendre et le patient meurt.

Un autre aspect très intéressant de ce modèle est l'étude d'un sujet déjà atteint par un néoplasme. MATHÉ a étudié ce genre de modèle pour l'étude du traitement d'une souche de souris particulière : AKR (102). Ces animaux développent un thymome et une leucémie à l'âge de 8 mois (incidence : 98 p. 100). Une réaction de greffon-contre-l'hôte contrôlée pourrait effectivement être utilisée pour détruire les cellules malignes de l'hôte.

2) Les différentes phases de la maladie homologue

1) Différences avec la réaction aiguë de « greffon-contre-l'hôte »

L'hybride F1 de première génération reçoit des cellules lymphoïdes (prélevées dans la rate) de l'un de ses parents. La violence de la

maladie varie suivant le procédé expérimental utilisé et la souche de souris, mais elle garde les mêmes traits généraux. Il s'agit de la « *maladie des avortons* » dans laquelle l'animal perd du poids, les aspects de son pelage et de sa peau changent, il a également une hypothermie et une diarrhée. Dans certaines combinaisons (en faisant varier les souches utilisées, l'un ou l'autre parent) l'hôte peut être atteint de leucopénie, thrombocytopénie, quelques fois d'anémie hémolytique avec un test de Coombs positif, et plus souvent d'altérations des immunoglobulines sériques (110). Il devient davantage susceptible aux infections, ses réponses immunologiques diminuent (75), ainsi que l'activité de son système réticulo-endothélial (76). A l'autopsie de ces animaux, on trouve une atrophie des organes lymphoïdes, et tout particulièrement du thymus et des ganglions.

Théoriquement chaque hybride injecté avec des cellules parentales devrait développer ce genre de maladie et mourir. C'est le cas lorsque l'on emploie des animaux nouveau-nés ou irradiés ou certaines combinaisons parents $\times$ F1. Trois possibilités entrent en jeu :

1 - L'animal est effectivement atteint de cette maladie homologue et meurt ;

2 - L'animal est malade durant un certain laps de temps, puis une guérison spontanée survient ;

3 - L'animal ne présente aucun signe de maladie (cf. figure 3).

De nombreux facteurs entrent en jeu quant aux différentes issues possibles :

a) l'âge de l'hôte ;

b) la quantité de cellules lymphoïdes injectées ;

c) le degré de différence antigénique entre les deux parents ;

d) une réaction probable de l'F1 contre le parent injecté, réaction qui serait contrôlée par des gènes récessifs ;

e) les cellules parentales peuvent devenir immunologiquement tolérantes vis-à-vis des antigènes de l'F1, et ceci à une vitesse plus ou moins grande.

Dans le modèle étudié, l'hôte est âgé de 6 à 8 semaines (c'est-à-dire adulte pour une souris) et le nombre de cellules injectées est moins important ; c'est ainsi que se développe la maladie allogène, chronique, dont les différences avec la maladie aiguë de « *greffon-contre-l'hôte* » sont expliquées dans le tableau ci-après.

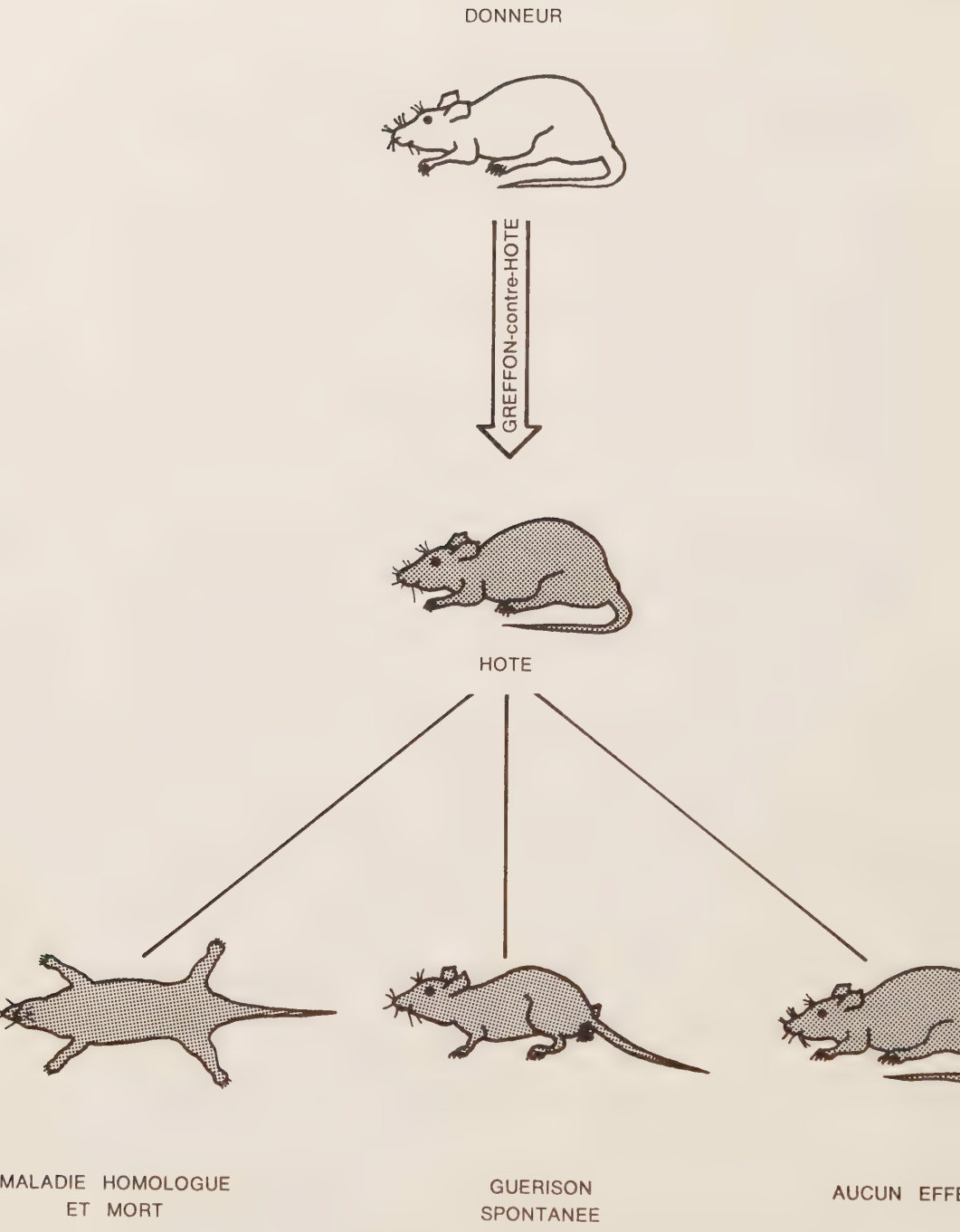


Figure 3 — Issues possibles de la réaction aiguë de « greffon-contre-l'hôte ».

TABLEAU II

MALADIE HOMOLOGUE

	R.G.C.H. aiguë	R.G.C.H. chronique
Hôte	Nouveau-né ou irradié	Jeune adulte
Signes de « *Maladie des Avortons* »	Présents	Absents
Tissu lymphoïde	Atrophié	Hyperplasique
Mortalité	Quelques jours	Mois

R.G.C.H. : Réaction de greffon-contre-l'hôte.

2) Résultats de la réaction chronique de « greffon-contre-l'hôte »

La première combinaison parent-hôte étudiée par les membres du laboratoire fut C57B1/6 ⟶ (C57B1/6 × DBA/2) F1. Les résultats furent surprenants : ces animaux développèrent une anémie hémolytique auto-immune, maladie qui se termine pour quelques-uns d'entre eux par un sarcome lymphoréticulaire (121).

La deuxième combinaison étudiée fut BALB/c ⟶ (BALB/c × A/J) F1. La lésion immunologique première de ces animaux se trouva être une glomérulonéphrite (98) ; les complexes déposés sur la membrane glomérulaire étaient formés par un antigène fourni par l'hôte et une immunoglobuline formée par les cellules parentales injectées (ceci a pu être démontré par une technique de couplage allélique en immunofluorescence). Un certain pourcentage de ces animaux développe un réticulosarcome par la suite (4).

De nombreux contrôles ont montré qu'il s'agissait bien d'une réaction chronique de cellules parentales vivantes contre l'hôte :

— aucun animal non injecté n'a montré une de ces lésions ;

— l'injection de cellules parentales congelées puis dégelées ne produit aucun effet ;

— l'injection de cellules parentales dans un filtre imperméable aux cellules (Millipore) n'a pas non plus d'effet ;

— l'administration de cellules lymphoïdes à des animaux étrangers ne produit pas de lésions ;

— l'apparition de lésions immunologiques et de lymphomes est proportionnelle au nombre de cellules parentales injectées ;

— l'injection de cellules hépatiques n'a aucun effet.

3) Génétique du modèle - Choix des combinaisons

De nombreuses combinaisons ont été étudiées (en presse) et très vite il est apparu que l'hybride étudié devait être issu de deux parents génétiquement dissemblables au locus H2 (locus de la majorité des antigènes de transplantation chez les souris, comparables au système H. L. A. chez l'homme). Par exemple un animal issu des parents BALB/c (H2 : d) et DBA/2 (H2 : d) injecté avec l'un des parents ne présentera aucune lésion ; l'hybride étudié ci-dessus : BALB/c (H2 : d) et A/J (H2 : a) pourra développer un néoplasme.

J'ai moi-même choisi et étudié certaines de ces combinaisons ; trois d'entre elles m'ont paru tout particulièrement intéressantes :

1 - BALB/c ⟶ (BALB/c × A/J) à cause du faible pourcentage d'animaux présentant une glomérulonéphrite ou (et parfois) un réticulosarcome.

2 - DBA/2 ⟶ (C57B1/6 × DBA/2) ces animaux développent un très important pourcentage de syndrome néphrotique (10 à 80 %) avec ascite protéinurie et dépôts irréguliers sur la membrane glomérulaire.

L'injection des cellules lymphoïdes de l'autre parent : C57B1/6 ⟶ (C57B1/6 × DBA/2) produit un faible pourcentage de lymphomes au bout d'un an d'expérience, au bout de six mois, seuls apparaissent une splénomégalie et quelques anomalies cellulaires.

3 - DBA/2 ⟶ (AKR × DBA/2). La souris AKR développe à l'âge de 8 mois un thymome et une leucémie à 90 % ; il semble s'agir de la transmission verticale du virus de GROSS auquel cet animal serait tolérant. L'hybride (AKR × DBA/2) même étudié jusqu'à la fin de sa vie ne présente que peu de néoplasmes spontanés (l'autre parent : DBA/2 est parfaitement normal). Cet hybride injecté avec les cellules lymphoïdes du parent normal développe au bout de 6 mois d'expérience différentes sortes de lymphomes à 69,5 %.

Cependant l'injection du parent anormal AKR ⟶ (AKR × DBA/2) produit moins de néoplasmes (45,4 %).

Il est probable que cet hybride est atteint de défauts mineurs de reconnaissance des loci d'histocompatibilité, et est capable de réprimer ses cellules à tendance néoplasique (ce qui le préserve de toute anomalie) mais peut-être pas capable de lutter contre une stimulation antigénique chronique.

Le tableau n° III résume les combinaisons étudiées et les différentes lésions.

TABLEAU III

Cellules parentales injectées	Hybride	Glomérulo néphrite	Lymphosarcome
BALB/c	BALB/c × A/J	Faible incidence	Faible incidence
DBA/2	C57B1/6 × DBA/2	Forte incidence	0
C57B1/6	C57B1/6 × DBA/2	0	Très faible incidence (nulle au bout de 6 mois)
DBA/2	AKR × DBA/2	0	Forte incidence
AKR	AKR × DBA/2	0	Incidence moyenne

TABLEAU IV

Locus H2 des animaux étudiés

BALB/c ⟶ H2 : d
A/J ax ⟶ H2 : a
} Hybride BALB/c × A/J : d a

DBA/2 ⟶ H2 : d
C57B1/6 ⟶ H2 : b
} Hybride C57BL/6 × DBA/2 : b d

AKR ⟶ H2 : k
DBA/2 ⟶ H2 : d
} Hybride AKR × DBA/2 : k d

Le tableau IV montre les loci H2 de ces animaux.

III - L'IMMUNODÉPRESSION DANS LE MODÈLE EXPÉRIMENTAL - MATÉRIEL ET MÉTHODES

Il serait intéressant de pouvoir retracer dans cette maladie qui atteint l'hybride, quel est exactement le déroulement des faits qui lui font développer une maladie auto-immune et surtout un néoplasme. On considère à l'heure actuelle que l'immunodépression joue un rôle important dans le développement des néoplasmes. Or dans toute réaction de greffon-contre-l'hôte il y a effectivement une immunodépression : deux problèmes importants se posent donc :

a) Quelle est l'importance de cette immunodépression, et quel secteur immunologique est le plus affecté ?

b) Serait-il possible que la forte proportion de néoplasmes observée dans certaines combinaisons ne soit simplement qu'un effet indirect dû à une immunodépression prolongée ?

Matériel et méthodes utilisés

1 - Les animaux

Les différentes souches de souris utilisées : BALB/c, A/J, l'hybride de première génération (BALB/c × A/J) F1 (aussi appelé plus simplement CAF1) C57B1/6, DBA/2, l'hybride de première génération (C57B1/6 × DBA/2) F1 (ou plutôt : B6D2F1) AKR, l'hybride de première génération (AKR × DBA/2) F1 (ou plutôt : AKD2F1) viennent des laboratoires JACKSON, BAR HARBOR, MAINE. Certains de ces animaux, en particulier les hybrides, ont été fournis par la « *nursery* » du laboratoire à partir de stocks d'animaux des laboratoires JACKSON.

Les souris sont gardées dans des cages plastiques transparentes par groupes de 5 à 6 animaux. Elles reçoivent le régime standard (PURINA).

Les donneurs de cellules spléniques étaient âgés de 6 à 8 semaines, et les hôtes F1 âgés de 7 semaines à l'époque de la première injection de cellules parentales.

2 - Les suspensions de cellules spléniques

Les donneurs de cellules spléniques (BALB/c, C57B1/6 ; DBA/2, AKR) sont tués par fracture cervicale et leurs rates prélevées à l'aide

d'instruments stériles. Elles sont ensuite réduites à l'état de broyat dans une solution de Ringer, à l'aide de ciseaux recourbés. Le broyat est doucement poussé au travers d'une gaze métallique stérile (TANTALUM) par un petit tube à essai.

La viabilité cellulaire est testée par le bleu de Trypan puis le nombre de cellules nucléées comptées dans un hémacytomètre. Le nombre de cellules viables est ensuite ajusté à la concentration désirée ; généralement 0,5 cm^3 de solution de Ringer par rate d'animal adulte donne une concentration cellulaire de 50 millions dans 0,2 à 0,4 cm^3. Le nombre de cellules mortes varie de 2 à 10 p. 100.

Les cellules lymphoïdes sont administrées par voie intrapéritonéale à l'aide de seringues stériles.

3 - Hémagglutination

Les hémagglutinines sériques ont été étudiées par des plaques spéciales pour microtitres (122). Le numéro du titre de l'animal représente le dernier creux dans la plaque à présenter une réaction d'agglutination positive (voir figure 4).

4 - Essai des plaques de lyse

La réaction d'hémolyse de JERNE et NORDIN a été utilisée (82) pour montrer les cellules formatrices d'anticorps. Cinq jours avant l'essai les souris recevaient une injection intrapéritonéale de 5×10^8 globules rouges de mouton, ces mêmes globules rouges à une dilution de 10 à 12 pour 100 étaient utilisés pour l'essai des plaques.

Les globules rouges de mouton (Colorado sérum Co) étaient lavés 3 fois dans une solution saline à 0,15 M, puis resuspendus à la concentration désirée toujours dans une solution saline à 0,15 M.

Chaque tissu splénique des animaux expérimentaux et des contrôles est prélevé et individuellement réduit à l'état de suspension cellulaire dans 5 cm^3 de médium pour culture (ph fixée à 7). Pour chaque animal 3 tubes sont préparés chacun contenant 2,5 cm^3 d'une solution à 0,7 pour cent d'Agar, et 0,1 cm^3 de Dextran, cette solution étant maintenue à l'état liquide dans un bain à 46 °C. Chaque tube reçoit 0,1 ml de la suspension cellulaire splénique et 0,1 ml de globules rouges de mouton à 10 p. 100. Chaque tube est ensuite versé dans une boîte de PETRI, le liquide forme une fine couche qui solidifie immédiatement à la température ambiante.

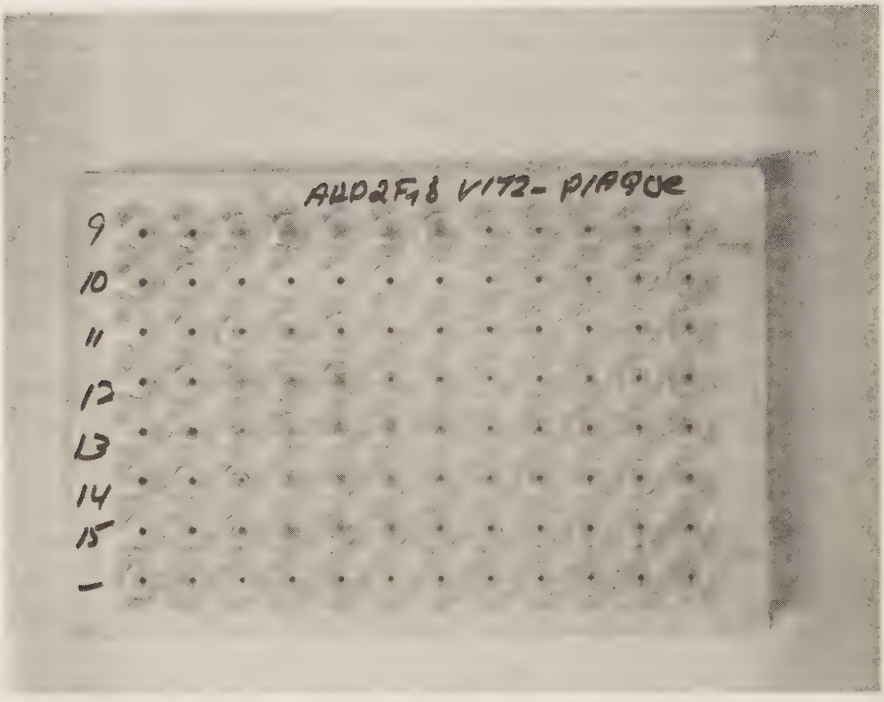


Figure 4 — MICROTITRES - Hémagglutination

. a'G : zone d'excès antigénique

. a'D : zone d'excès d'anticorps

Les boîtes de Pétri sont ensuite laissées à 37 °C pendant une heure, puis rincées avec une solution saline. Chaque boîte reçoit ensuite 0,1 ml de complément de cobaye, fraîchement reconstitué. Après une nouvelle incubation à 37 °C pendant une demi-heure les plaques peuvent être lues ; en mettant une boîte de Pétri en face d'une lumière assez violente, on peut voir sur fond rosé de petits halos clairs qui représentent chacun une cellule lymphoïde productrice d'hémolysines contre les globules rouges de mouton (voir figure 5).

La moyenne de 3 boîtes de Pétri est établie pour chaque souris et le nombre de plaques rapporté au nombre de cellules lymphoïdes nucléées de l'animal, puis au poids de sa rate.

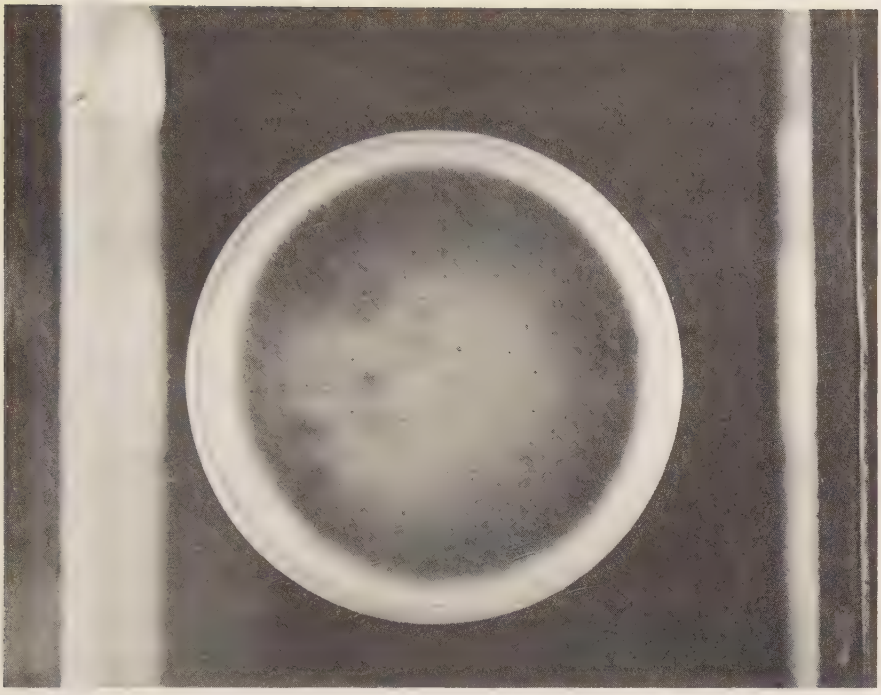


Figure 5 — Essai des plaques de JERNE et NORDIN

5 - Stimulation antigénique par le DNP-KLH

L'haptène dinitrophénol (DNP) attaché à une molécule porteuse immunogénique : la keyhole Lympet Hemocyanine (KLH) devient une molécule fortement immunogénique chez la souris quand elle est injectée intrapéritonéalement, émulsionnée avec l'adjuvant complet de Freund.

Cet antigène a été très aimablement fourni par le Professeur Yves BOREL (TUFTS University - New England Medical Centers Hospital). Dans cette expérience le rapport moléculaire du DNP et du KLH était de 39.

Pour l'immunisation 200 γ de DNP-KLH étaient dilués dans une solution saline à 0,15 M de façon à occuper le volume de 0,1 ml par

animal. Une quantité équivalente d'adjuvant complet de Freund est ajoutée au volume final, et 0,2 ml de l'émulsion obtenue injectée intrapénitonéalement à chaque souris.

Le sommet de la courbe de la réponse au DNP-KLH se situe au 5e jour après l'injection. Ce jour-là l'intensité de la réponse est mesurée par un essai des plaques modifié par le fait qu'il faut attacher une molécule de TNP (trinitrophénol) aux globules rouges de mouton utilisés. Cette méthode a été décrite par RITTENBERG (112).

6 - Greffes de peau

Les greffes de peau ont été faites selon la technique mondialement reconnue de BILLINGHAM et MEDAWAR (12) qui ont les premiers, en Angleterre, fixé les normes de ce test d'immunité cellulaire.

Pour ce test les souris étaient au préalable anesthésiées avec une solution de NEMBUTAL à 10 pour 100. Elles recevaient une injection intropéritonéale de 0,1 ml par gramme de poids de la solution.

Le donneur de peau choisi est tué par fracture cervicale, rasé, sa peau nettoyée à l'alcool à 90°. Une souris peut donner à peu près 12 greffons de peau rectangulaires de taille convenable. Chaque greffon est plongé dans une solution saline tiède et débarrassé de sa couche graisseuse et du panniculus carnosus à l'aide d'un scalpel.

L'animal receveur anesthésié est rasé, nettoyé et fixé sur le ventre de manière à rendre impossible tout mouvement. Une aire de la peau de son dos, légèrement plus petite que le greffon de même forme, est ensuite enlevée à petits coups de ciseaux spéciaux, à double courbe. Il est important de conserver le plus possible intacts les vaisseaux superficiels du lit de la greffe.

Une fois le greffon mis en place et ajusté, une feuille de tulle gras stérile est posée dessus. L'ensemble est fixé par un petit rouleau de plâtre autour du corps de l'animal. Tout au long de cette expérience, j'ai utilisé des plâtres à base de résine à cause de leur légèreté. Toute cette opération doit être faite sous lampe chauffante, le Nembutal abaissant la température interne des souris.

Le plâtre est retirée au 8e jour, chaque souris étant très légèrement anesthésiée à l'éther pour cette opération.

Les greffons sont ensuite examinés chaque jour par inspection visuelle et tactile, jusqu'a leur destruction complète. Chaque greffon

ayant moins de 10 pour 100 de tissu vivant est considéré comme rejeté. Quand le dernier animal du groupe a rejeté son greffon, la moyenne du temps de survie (T. S. M.) est calculée pour ce groupe.

7 - Surveillance clinique des animaux

Chaque mois tous les animaux sont pesés et leur protéinurie testée par des papiers « *URISTIX* ». Les animaux très malades sont alors sacrifiés et leurs tissus gardés pour les coupes histologiques.

8 - Histopathologie

A l'autopsie de chaque animal sont prélevés 2 à 3 ganglions périphériques, les ganglions mésentériques, la rate, un morceau du foie, une coupe de rein, le thymus et tout autre organe jugé anormal.

Les tissus sont placés dans de la formaline équilibrée à 10 pour 100 et fixés avec de l'hématoxyline et de l'éosine.

Les néoplasmes trouvés sont classés suivant la nomenclature proposée par Thelma B. DUNN et MARGARET K. DERINGER (31).

IV - L'IMMUNODÉPRESSION DANS LE MODÈLE EXPÉRIMENTAL - RÉSULTATS

L'immunodépression dans le modèle expérimental peut être considérée à deux points de vue : humoral et cellulaire, mettant en cause les 2 principales catégories de cellules chargées de la surveillance immunologique.

a) les cellules T : ou thymocytes, appelées ainsi parce que ces lymphocytes migrent à travers le thymus et reçoivent une information spéciale. Ils occupent les régions corticales, « *thymo-dépendantes* » des ganglions.

b) les cellules B ou médullocytes (appelées ainsi parce que chez le jeune poulet on trouve un organe spécifique la Bursa de Fabricius dont ces cellules dépendent). Les cellules viennent directement de la moelle, ne passent pas à travers le thymus et ont le rôle principal dans la formation des anticorps.

1 - Immunodépression au niveau humoral

Les questions posées sont tout d'abord de savoir à quel moment cette immunodépression débute, à quel moment elle atteint son degré maximum, quel est le type de réponse le plus atteint (primaire : 19 S, ou secondaire 7 S). Ceci peut être fait grâce à l'étude de la réponse à un antigène connu : les globules rouges de mouton.

Ensuite un système plus élaboré montrera quelles sont les différences d'immunodépression entre les groupes choisis, le rapport ou non avec une tendance au néoplasme. Ceci a été étudié avec l'antigène DNP-KLH.

1) Induction de la réaction chronique de greffon-contre-l'hôte

L'expérience est commencée chez un animal hybride de première génération, adulte (âgé de 7 semaines) vierge de tout traitement.

Chaque animal reçoit 200 millions de cellules spléniques du parent choisi, étagées sur 4 semaines en 4 injections de 50 millions de cellules.

Le matériel utilisé est stérilisé à chaque injection, l'injection intrapéritonéale elle-même faite à l'aide d'une seringue stérile.

2) Réponse aux globules rouges de mouton

Cette étude, faite par mon équipe, n'est montrée ici que pour quelques combinaisons. Une différence génétique très grande existant quant à la réponse aux globules rouges de mouton chez les souris (13), (100) un système de comparaison portant sur différents hybrides s'avèrerait difficile. J'ai donc fait une étude plus poussée avec le DNP-KLH.

La figure 6 montre la réponse des CAF_1 : (BALB/c $\times$ A/J ax) F_1 expérimentaux aux globules rouges de mouton, mesurée par l'essai des plaques. Chaque point représente un groupe de 10 animaux pour les expérimentaux, de 5 pour les contrôles.

Les nombres 1, 2, 3 et 4 en semaines représentent les 4 premières injections de cellules spléniques.

L'expérience est menée de cette manière : après la première injection de cellules spléniques (50 millions) un groupe de 10 animaux est prélevé et injecté une semaine après avec 5×10^8 globules rouges de mouton, en même temps qu'un groupe de contrôle. L'essai des

plaques a lieu 5 jours plus tard pour le groupe considéré. Un nouveau groupe d'animaux est prélevé après la deuxième injection et ainsi de suite. L'essai est donc fait 12 jours exactement après l'injection de cellules spléniques.

La figure 6 montre que l'immunodépression commence après la première injection de cellules parentales, durant jusqu'à la mort de l'animal ou au moment où certains d'entre eux développent des néoplasmes. Cette immunodépression commence aussi après la première injection chez les deux autres hybrides étudiés : $B6D2F_1$ (injecté avec les cellules parentales DBA/2 - figure 7) et $AKD2F_1$ (injecté avec les cellules parentales DBA/2 - figure 8).

Ces figures montrent aussi que l'immunodépression est vraiment effective après la 2e injection et dure très longtemps, suffisamment pour indiquer une désorganisation du tissu lymphoïde.

« *L'augmentation* » de la réponse aux globules rouges de mouton chez les hybrides expérimentaux CAF_1 et AKD_2 F_1 au cours de la première injection de cellules parentales est due à la multiplication cellulaire intense qui y fait suite. Les poids des rates et le nombre de cellules lymphoïdes sont effectivement augmentés par rapport aux contrôles (un exemple de ceci est donné dans le résultat d'un essai de plaques : AKD_2 F_1 après une injection de cellules DBA/2 - tableau V). Ces 2 lignées : CAF_1 et AKD_2 F_1 sont d'ailleurs celles où quelques animaux développent des néoplasmes.

La figure 4 montre les réponses primaire et secondaire aux globules rouges de mouton chez les animaux expérimentaux et les contrôles.

La première injection de globules rouges de mouton a été faite une semaine après la 4e injection de cellules parentales chez les animaux expérimentaux. Chaque semaine un prélèvement de sang était fait par aspiration au niveau des veines de la queue de ces animaux. Après coagulation, le sérum de ces animaux est titré par dilutions successives sur des microplaques.

Il semble donc que ces animaux expérimentaux, bien qu'ayant une réponse primaire *(anticorps 19S)* diminuée, la réponse secondaire (testée 12 semaines plus tard par une 2e injection de globules rouges de mouton) est proportionnellement conservée *(anticorps 7S)* (voir figure 9).

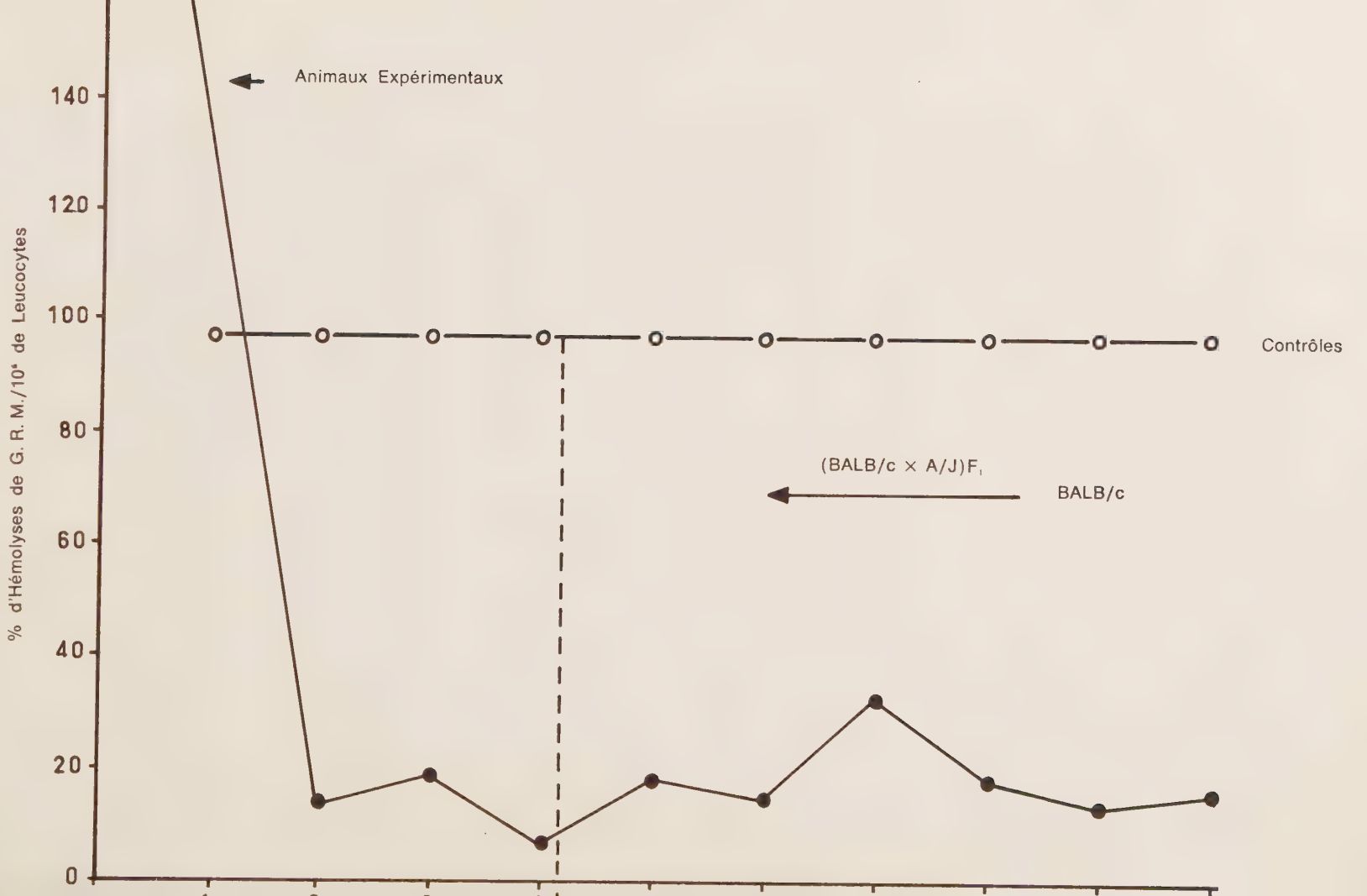

Animaux Expérimentaux
140
120
100
80
60
40
20
0
% d'Hémolyses de G. R. M./10⁶ de Leucocytes
Contrôles
(BALB/c × A/J)F1
BALB/c

Figure 7 — Réponse des $B_6D_2F_1$ Expérimentaux aux G. R. M.

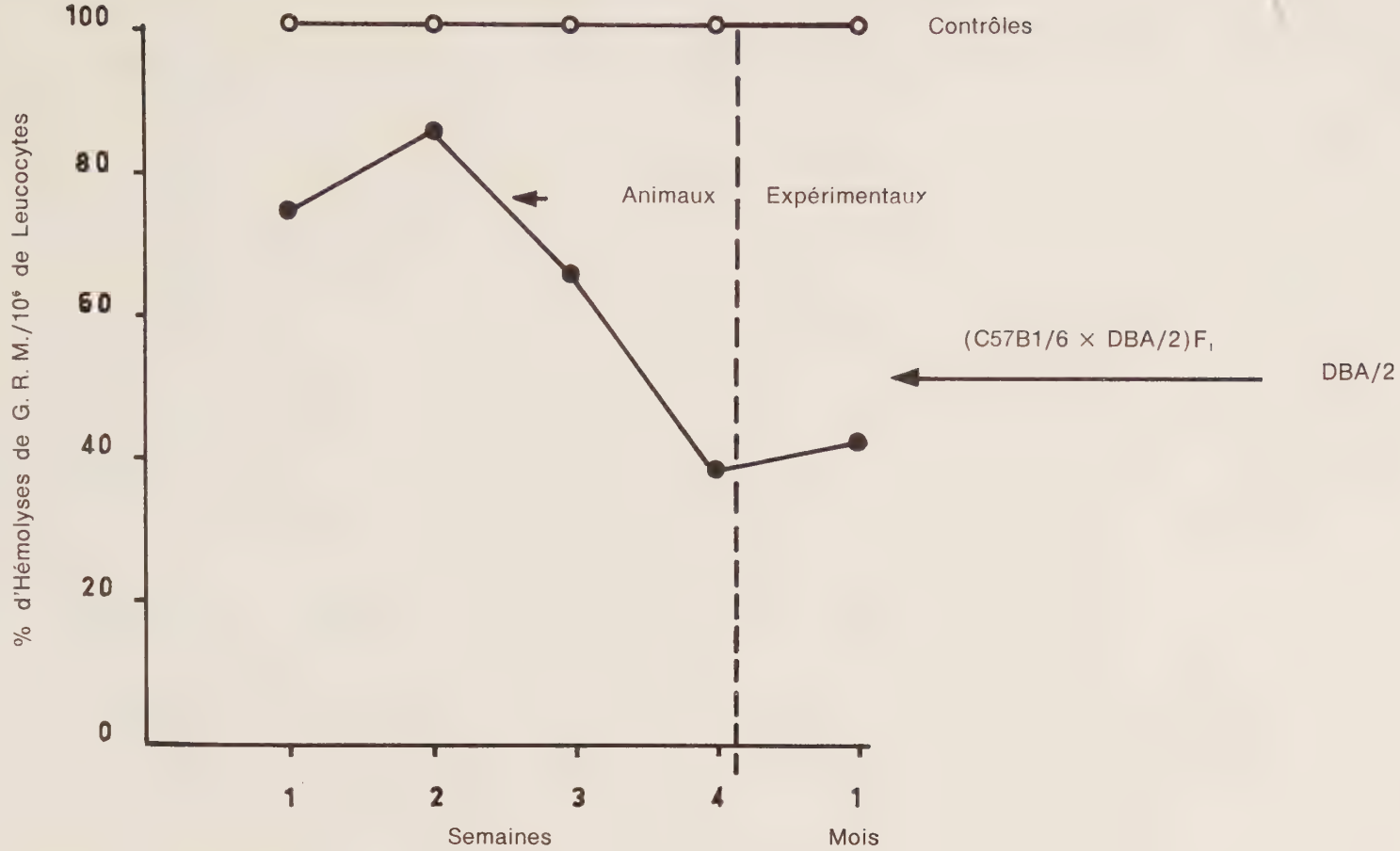
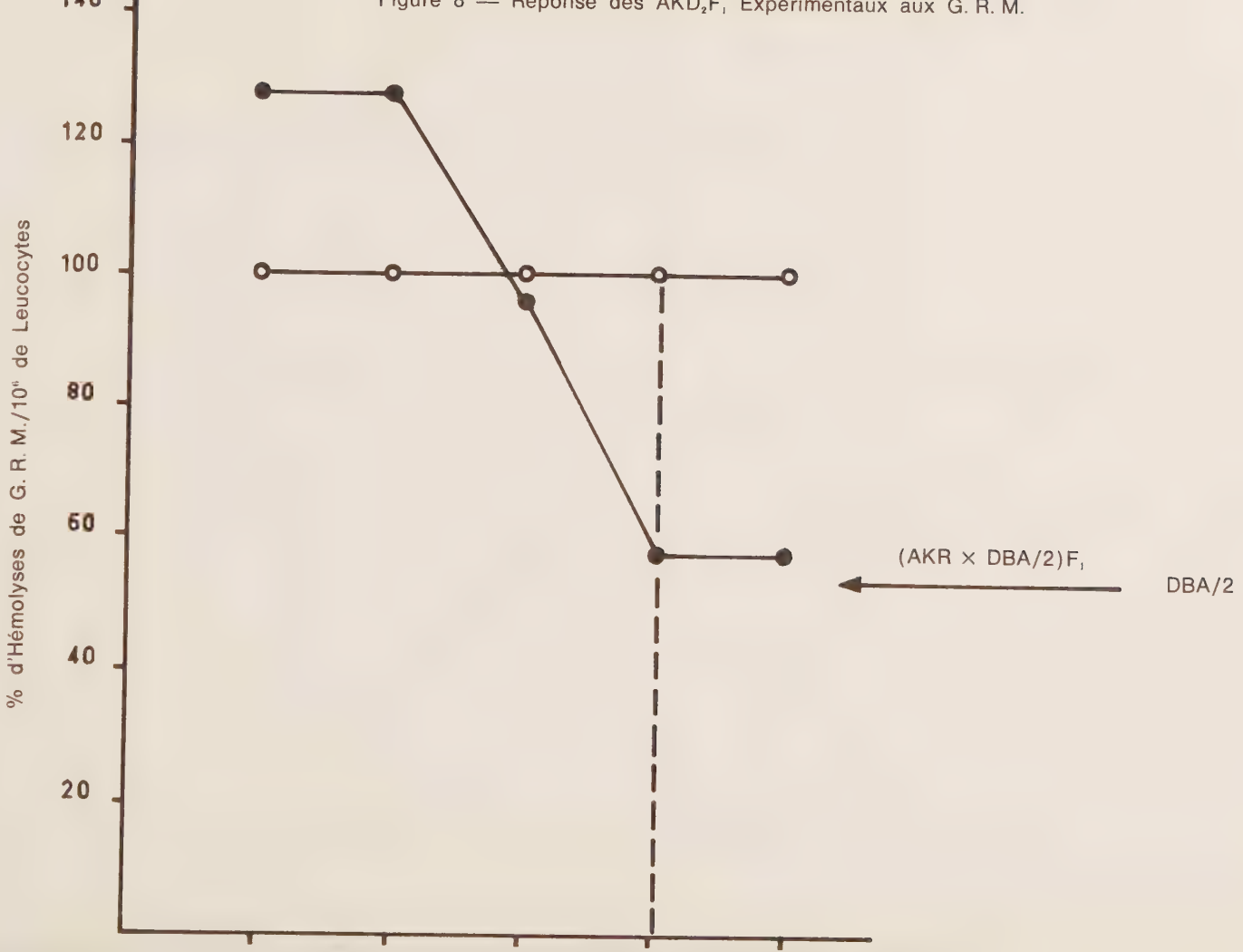


Figure 8 — Réponse des AKD_2F_1 Expérimentaux aux G. R. M.



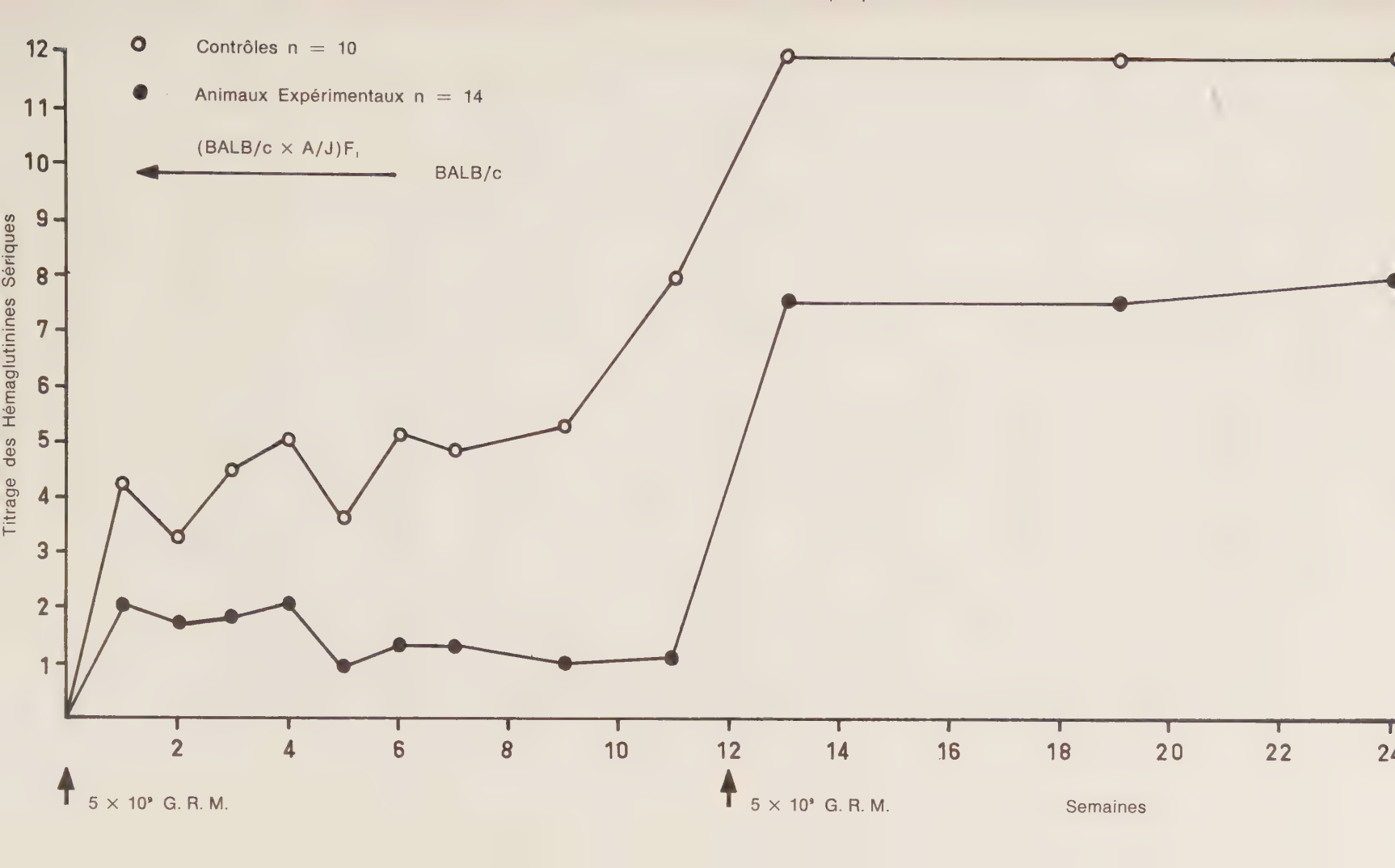

Contrôles n = 10
Animaux Expérimentaux n = 14
(BALB/c × A/J)F1
BALB/c
Titrage des Hémaglutinines Sériques
12
11
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1
2
4
6
8
10
12
14
16
18
20
22
24
5 × 10⁹ G. R. M.
5 × 10⁹ G. R. M.
Semaines

TABLEAU V : AKD_2F_1 - Essai des Plaques : jour 12

Numéros	Poids total (g)	Poids de la Rate (mg)	Millions de Leucocytes/ 0,1 ml	Moyenne des Plaques	Plaques/ millions de Leucocytes	Plaques/Rate
1 (1)	26,0	162	6,2	413,3	55,7	14.587,3
2	23,0	130	6,0	927,3	156,2	27.413,1
3	28,5	160	4,8	527,3	109,8	23.716,8
4	27,5	158	5,9	386,7	65,5	13.971,1
5	23,0	139	5,9	377,3	63,9	11.990,8
6	24,0	159	6,2	728,0	117,4	25.199,9
7 (2)	26,0	100	4,5	242,7	53,9	7.276,5
8	27,0	106	5,0	344,0	68,8	9.845,3
9	25,0	91	4,3	376,0	87,4	10.737,1
10	25,5	90	4,5	488,0	108,4	13.170,6
11	27,0	103	5,1	296,0	58,0	8.064,9

(1) 1-6 : Animaux Expérimentaux

jour 0 : Reçurent 52.5×10^6 de cellules DBA/2 viables i. p.
jour 7 : 5×10^8 G. R. M. i. p.

(2) 7-11 : Contrôles

jour 7 : 5×10^8 G. R. M. i. p.

3) Réponse au DNP-KLH

La réponse immunitaire à l'haptène DNP couplé à une molécule porteuse : KLH exige une coopération des cellules T et B.

Il est donc possible à l'aide de cet antigène, d'analyser l'immunodépression des animaux expérimentaux au moment où elle s'installe, c'est-à-dire entre les 2e et 3e injections de cellules parentales.

Le DNP-KLH émulsionné avec une quantité égale d'adjuvant complet de Freund est injecté aux hybrides après la 2e injection de cellules parentales. Deux intervalles de temps différents ont été choisis : 3 jours et 7 jours après cette 2e injection de cellules parentales (voir figures 10, 11 et 12). Chaque point représente la moyenne des résultats dans un groupe de 10 souris pour les animaux expérimentaux, 5 souris pour les contrôles.

D'une manière générale l'immunodépression s'accentue du 3e au 7e jour :

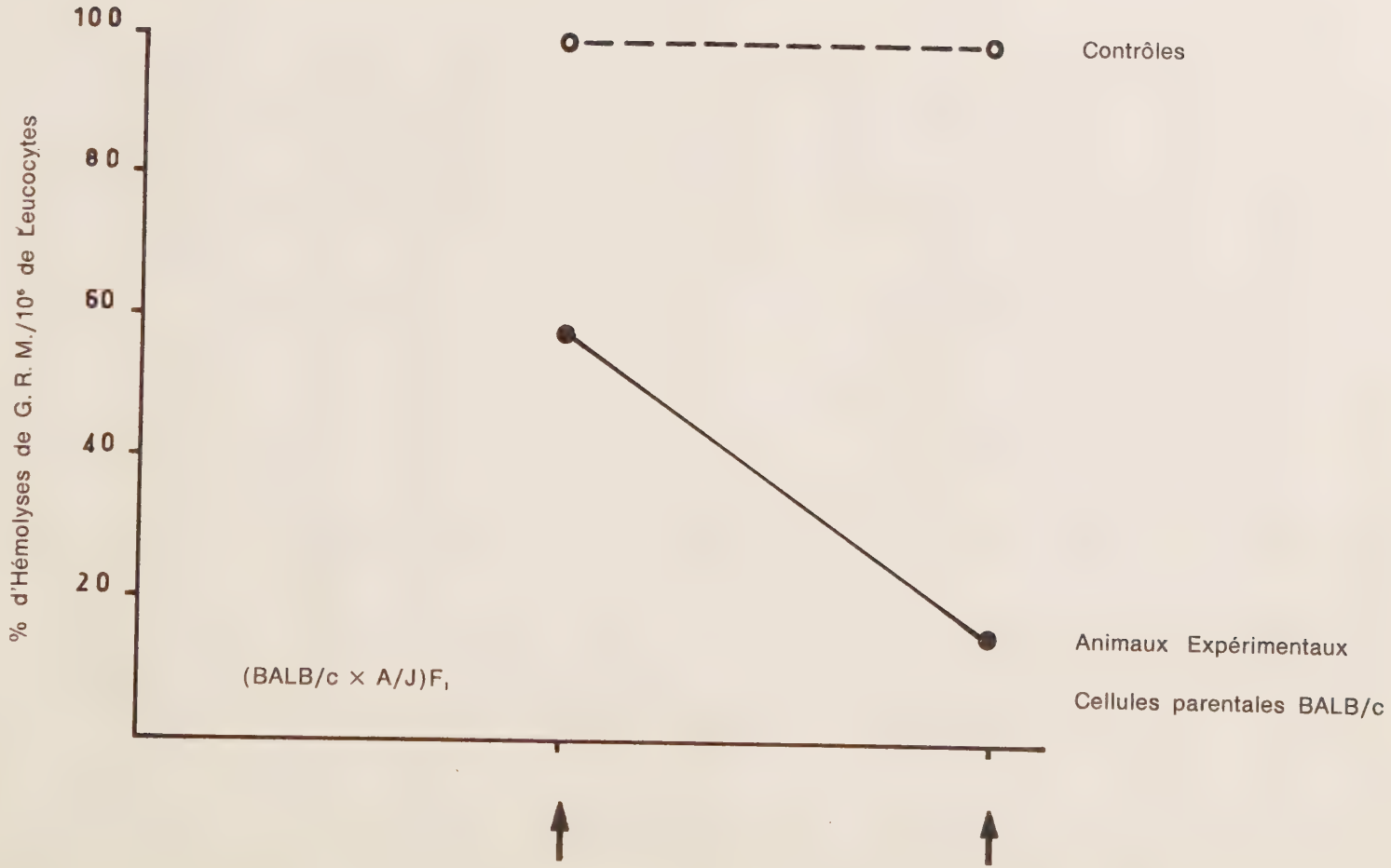
a) pour l'hybride CAF_1 injecté avec des cellules parentales BALB/c (figure 10) le nombre de plaques par million de leucocytes passe de 58 % au 3e jour, à 18 % seulement au 7e jour. Chez cet hybride, seule l'injection de cellules parentales BALB/c a été étudiée : elle seule est capable de provoquer un lymphome. L'injection de cellules de l'autre parent ne produit aucun effet de ce genre (cf. tableau VI).

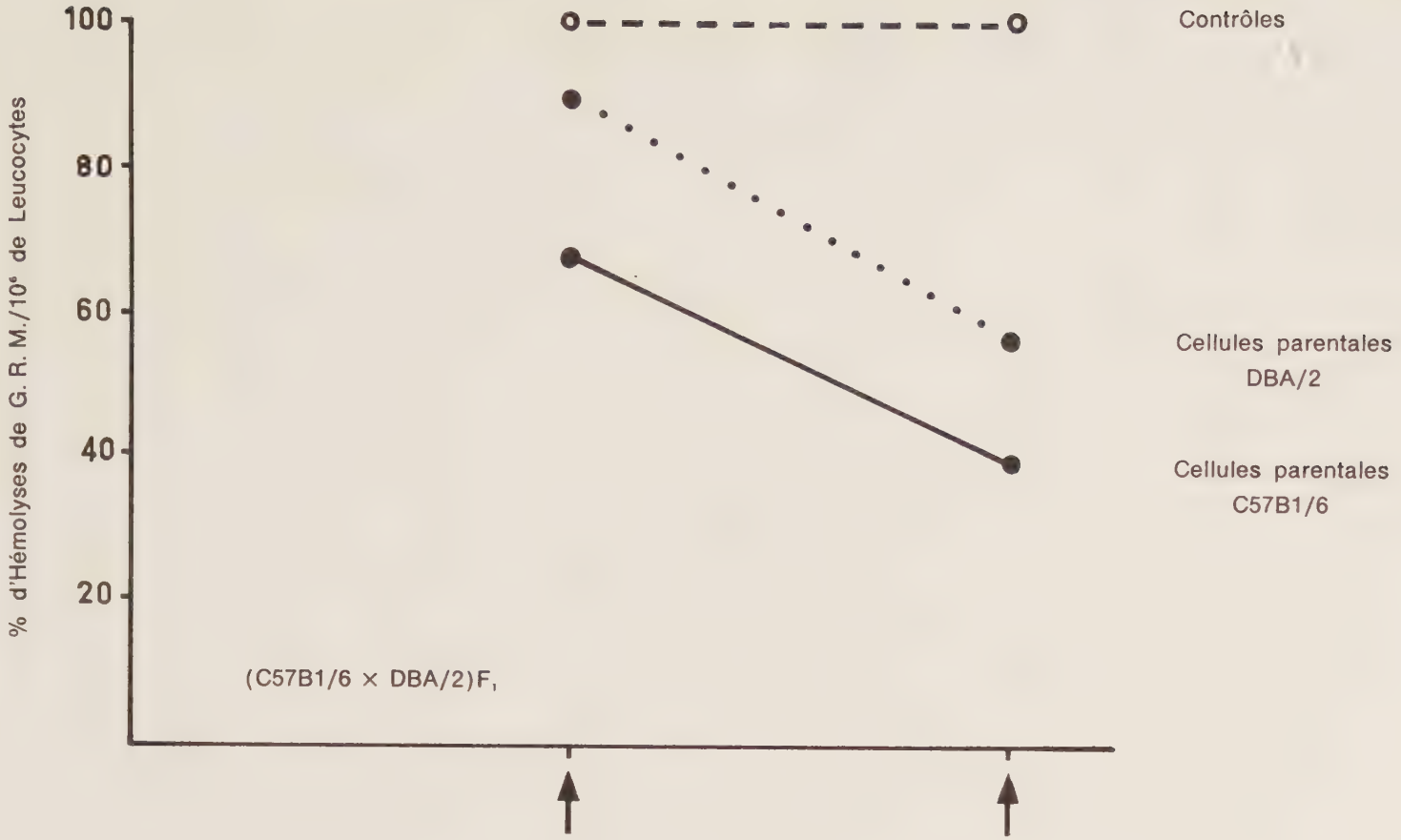
b) pour l'hybride $B6D2F_1$

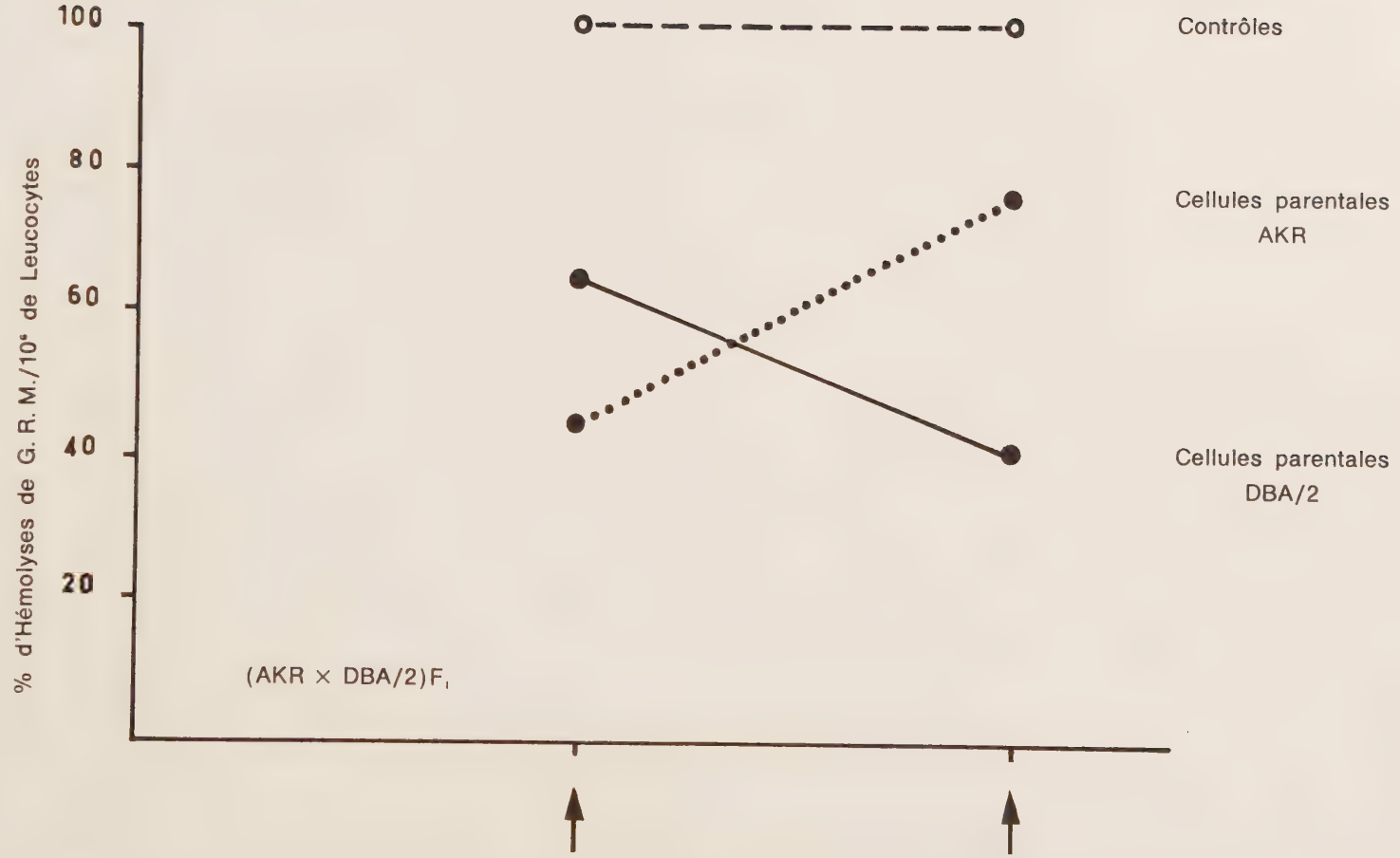
— injecté avec les cellules parentales DBA/2 (glomérulonéphrite chez l'hybride) le nombre de plaques passe de 86 % au 3e jour à 58 % au 7e jour ;

— injecté avec les cellules parentales C57B1/6 (lymphomes chez l'hybride) l'immunodépression est plus forte. Elle passe de 62 % au 3e jour à 40 % au 7e jour (figure 11).

L'immunodépression est donc supérieure lors de l'injection des cellules parentales C57B1/6, c'est-à-dire au cours du développement de lymphomes malins. Ce résultat était prévisible, l'hybride développant une glomérulonéphrite conserve une réactivité supérieure à celui qui développe un lymphome.


100
80
60
40
20
% d'Hémolyses de G. R. M./10⁶ de Leucocytes
Contrôles
(BALB/c × A/J)F,
Animaux Expérimentaux
Cellules parentales BALB/c
3 jours
7 jours après l'injection de


100
80
60
40
20
% d'Hémolyses de G. R. M./10⁶ de Leucocytes
Contrôles
Cellules parentales DBA/2
Cellules parentales C57B1/6
(C57B1/6 × DBA/2)F,
3 jours ..... 7 jours après l'injection de
100 × 10⁶ de cellules parentales


100
80
60
40
20
% d'Hémolyses de G. R. M./10⁶ de Leucocytes
(AKR × DBA/2)F₁
Contrôles
Cellules parentales AKR
Cellules parentales DBA/2
3 jours ..... 7 jours après l'injection de

c) pour l'hybride AKD2 F_1

— injecté avec les cellules parentales DBA/2, le nombre de plaques par million de leucocytes passe de 63 % au 3e jour à 40 % au 7e jour ;

— par contre, lors de l'injection de cellules parentales AKR le nombre de plaques qui est de 42 % au 3e jour remonte à 78 % au 7e jour (figure 12).

Ce résultat est extrêmement intéressant, car l'injection de cellules lymphoïdes de ce parent ne produit qu'une moindre incidence de lymphomes, l'autre parent produisant une forte incidence de lymphomes. Il semble donc que dans le premier cas la majeure partie des animaux recouvrent leurs capacités de défense, une fois passé le choc de l'injection, tandis que dans le 2e cas l'animal reste malade.

Dans toutes ces combinaisons parent-hybrides étudiées, un facteur commun existe : lors de l'injection de cellules lymphoïdes du parent qui provoque une incidence de lymphomes, il existe une diminution des capacités de l'animal à répondre à une stimulation antigénique pendant la période de latence du développement de la maladie.

2 - Immunodépression au niveau cellulaire

Les cellules formatrices d'anticorps et responsables de l'immunité humorale sont les cellules « *B* ».

Tandis que l'immunité cellulaire est sous la coupe des cellules « *T* » responsables de l'immunité à médiation cellulaire (phénomènes d'allergie, rejet de greffes...) localisées dans les secteurs « *thymo-dépendants* » du tissu lympho-réticulaire.

Les réactions de rejet de greffon font partie du rôle de ces cellules « *T* ». Or, dans la réaction chronique de greffon-contre-l'hôte, il s'agit d'une greffe : celle des cellules lymphoïdes de l'un des parents. Il est donc fort possible que les thymocytes soient eux aussi atteints et aient ainsi un rôle dans l'immunodépression constatée.

Le procédé expérimental le plus fidèle pour démontrer l'état de fonctionnement des cellules thymo-dépendantes est la greffe de peau. Suivant le degré d'histocompatibilité entre l'animal receveur et le donneur de peau, on peut ainsi tester une immunodépression forte ou moyenne. L'histocompatibilité peut être facilement mesurée par rapport au locus H2 (majorité des antigènes de transplantation chez la souris). L'identité de ce locus est connu pour la plupart des lignées pures de

souris. Les hybrides choisis dans ces expériences sont le résultat d'un croisement entre 2 lignées pures ; un greffon de peau fortement histoincompatible viendra donc d'un animal ayant un locus H2 différent des deux parents et un greffon de peau faiblement histoincompatible viendra d'un animal ayant un locus H2 identique à l'un des deux parents.

Pour plus de facilité, l'animal donneur choisi a un pelage de couleur différente de l'hybride receveur. La greffe de peau est faite 24 heures après la deuxième injection de cellules parentales. Pour chaque catégorie de greffe, chaque groupe d'animaux expérimentaux comporte au moins 20 souris, chaque groupe de contrôle au moins 10.

1) Pour l'hybride CAF$_1$ (figure 13)

Au locus H2 sa formule est d $\times$ a, le donneur de peau fortement histoincompatible est C57B1/6 (H2 : b) ; le donneur faiblement histoincompatible est DBA$_2$ (H2 : d).

— lors de la pose d'un greffon de peau fortement histoincompatible (en pointillés) la moyenne du temps de survie est de 13 jours pour les contrôles avec un écart-type de 1 jour, de 12,5 jours pour les animaux expérimentaux avec un écart-type de 1,5 jour.

— par contre, lors de la pose d'un greffon de peau faiblement histoincompatible (en traits pleins) le T. S. M. est de 14,5 $\pm$ 1,5 jour chez les contrôles, de 17 $\pm$ 2,3 jours chez les animaux expérimentaux.

Alors qu'il n'y a pratiquement pas de différence dans le temps de rejet d'un greffon fortement histoincompatible. il existe une légère prolongation du temps de rejet du greffon faiblement histoincompatible.

2) Pour l'hybride B6D2F$_1$ (figure 14)

Au locus H2 sa formule est b $\times$ d, le donneur de peau fortement histoincompatible choisi est A/J (H2 : a) le donneur faiblement histoincompatible est C57L (H2 : b).

a) Lors de l'injection de cellules parentales DBA/2 (glomérulonéphrite)

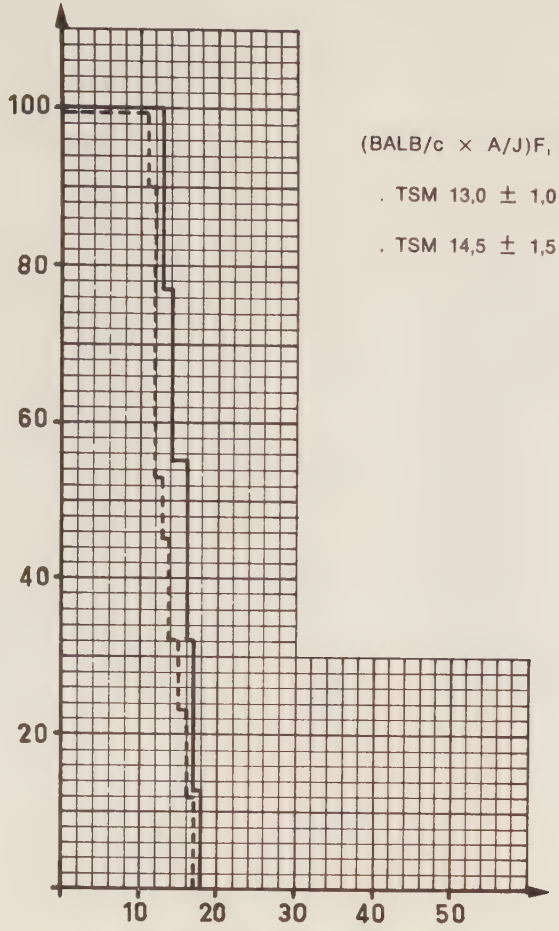
— pour le greffon de peau fortement histoincompatible il n'y a pratiquement pas de différence dans le temps de rejet par rapport aux contrôles (11 $\pm$ 2,4 et 10,2 $\pm$ 0,8 jour).

— pour le greffon de peau faiblement histoincompatible le temps de survie est légèrement augmenté (12,5 $\pm$ 3,6 par rapport à 14,5 $\pm$ 2,7 jours).

Greffe de Peau : C57BL/6 (H-2^b)

Greffe de Peau : DBA/2 (H-2^d)

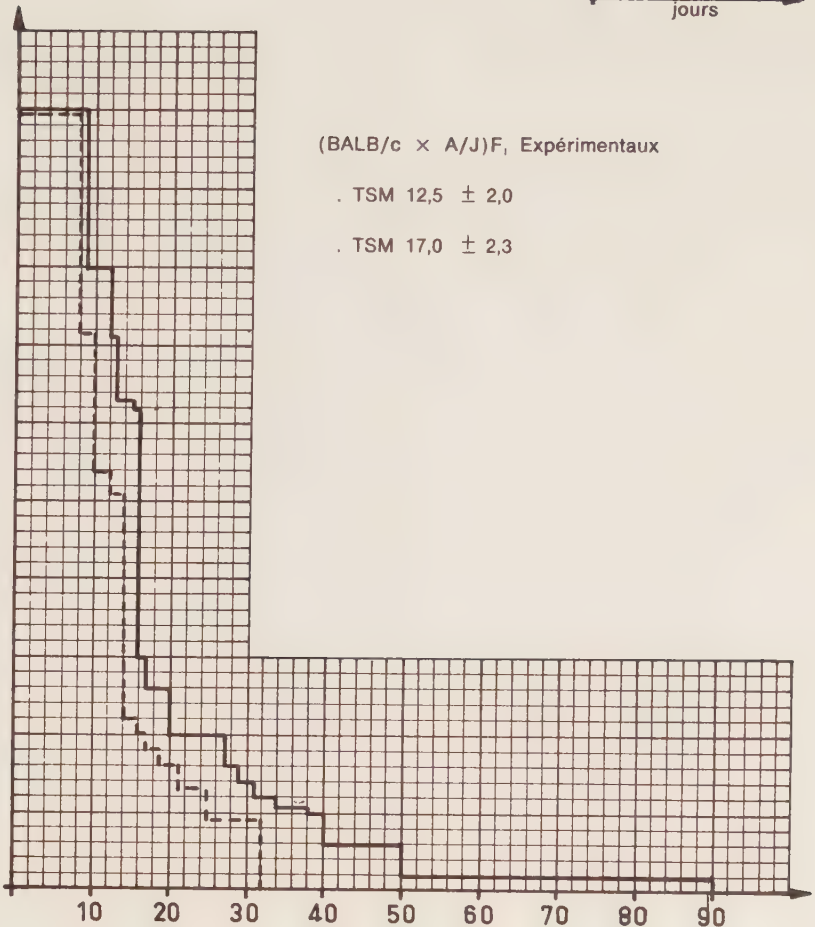
$$H\text{-}2 = \frac{(BALB/c \times A/J)F_1}{d \times a}$$



(BALB/c × A/J)F$_1$ Contrôles

. TSM 13,0 ± 1,0

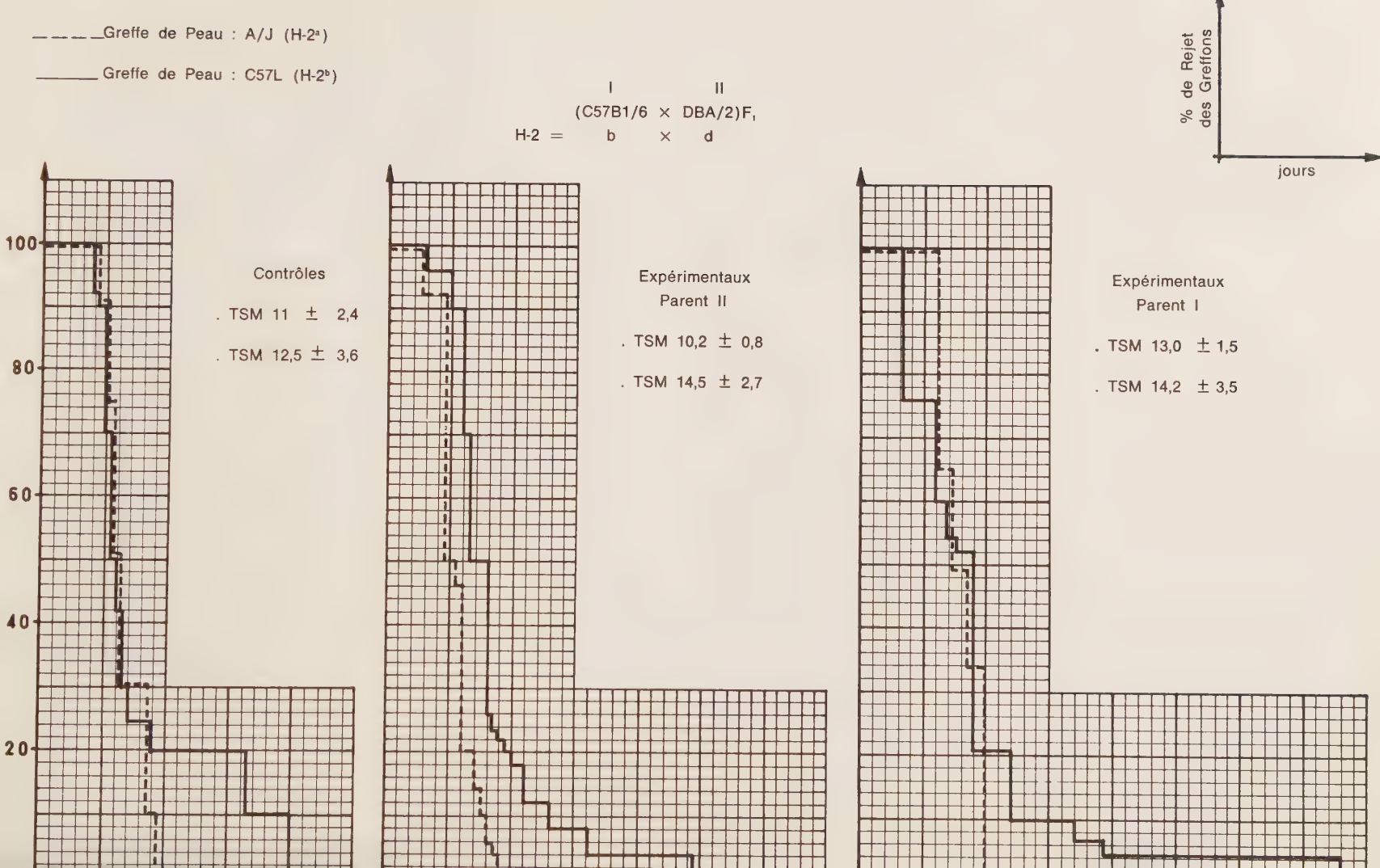
. TSM 14,5 ± 1,5



(BALB/c × A/J)F$_1$ Expérimentaux

. TSM 12,5 ± 2,0

. TSM 17,0 ± 2,3


Greffe de Peau : A/J (H-2ª)
Greffe de Peau : C57L (H-2ᵇ)
H-2 = I (C57B1/6 b) × II (DBA/2)F1 d
% de Rejet des Greffons
jours
100
80
60
40
20
Contrôles
. TSM 11 ± 2,4
. TSM 12,5 ± 3,6
Expérimentaux Parent II
. TSM 10,2 ± 0,8
. TSM 14,5 ± 2,7
Expérimentaux Parent I
. TSM 13,0 ± 1,5
. TSM 14,2 ± 3,5

b) Lors de l'injection de cellules parentales C57B1/6 (lymphomes).

— pour le greffon de peau fortement histoincompatible le temps de survie est légèrement modifié par rapport aux contrôles (11 ± 2,4 et 13,0 ± 1,5 jour pour les animaux expérimentaux).

— il en est de même pour le greffon de peau faiblement histoincompatible : 12,5 ± 3,6 jours chez les contrôles, 14,2 ± 3,5 jours chez les animaux expérimentaux.

3) Pour l'hybride AKD2F$_1$ (figure 15)

Au locus H2 sa formule est k × d, le donneur de peau fortement histoincompatible choisi est C57L (H2 : b) le donneur faiblement histoincompatible est BALB/c (H2 : d).

a) Lors de l'injection de cellules parentales DBA/2 (lymphomes)

— pour le greffon de peau fortement histoincompatible il n'y a pas de différence de temps de rejet par rapport aux contrôles (12± 1.35 jour à comparer avec 11,8 ± 0,8 jour chez les animaux expérimentaux).

— pour le greffon de peau faiblement histoincompatible le délai de rejet est de 13,6 ± 1,05 jour dans le groupe d'animaux expérimentaux, de 11,4 ± 1,25 jour dans le groupe de contrôle. Ce temps de rejet est donc légèrement augmenté lors de l'injection de cellules DBA/2 chez l'hybride.

b) Lors de l'injection de cellules parentales AKR (l'hybride a une incidence moyenne de lymphomes).

— dans le cas du greffon de peau fortement histoincompatible il n'y a pas vraiment de différence vis-à-vis des contrôles (12 ± 1,35 jour chez les contrôles par rapport à 11,1 ± 0,8 jour chez les animaux expérimentaux).

— il n'y a pas non plus de différence dans le cas du greffon de peau faiblement histoincompatible 11,4 ± 1,25 jour chez les contrôles et 11,1 ± 0,8 jour chez les animaux expérimentaux.

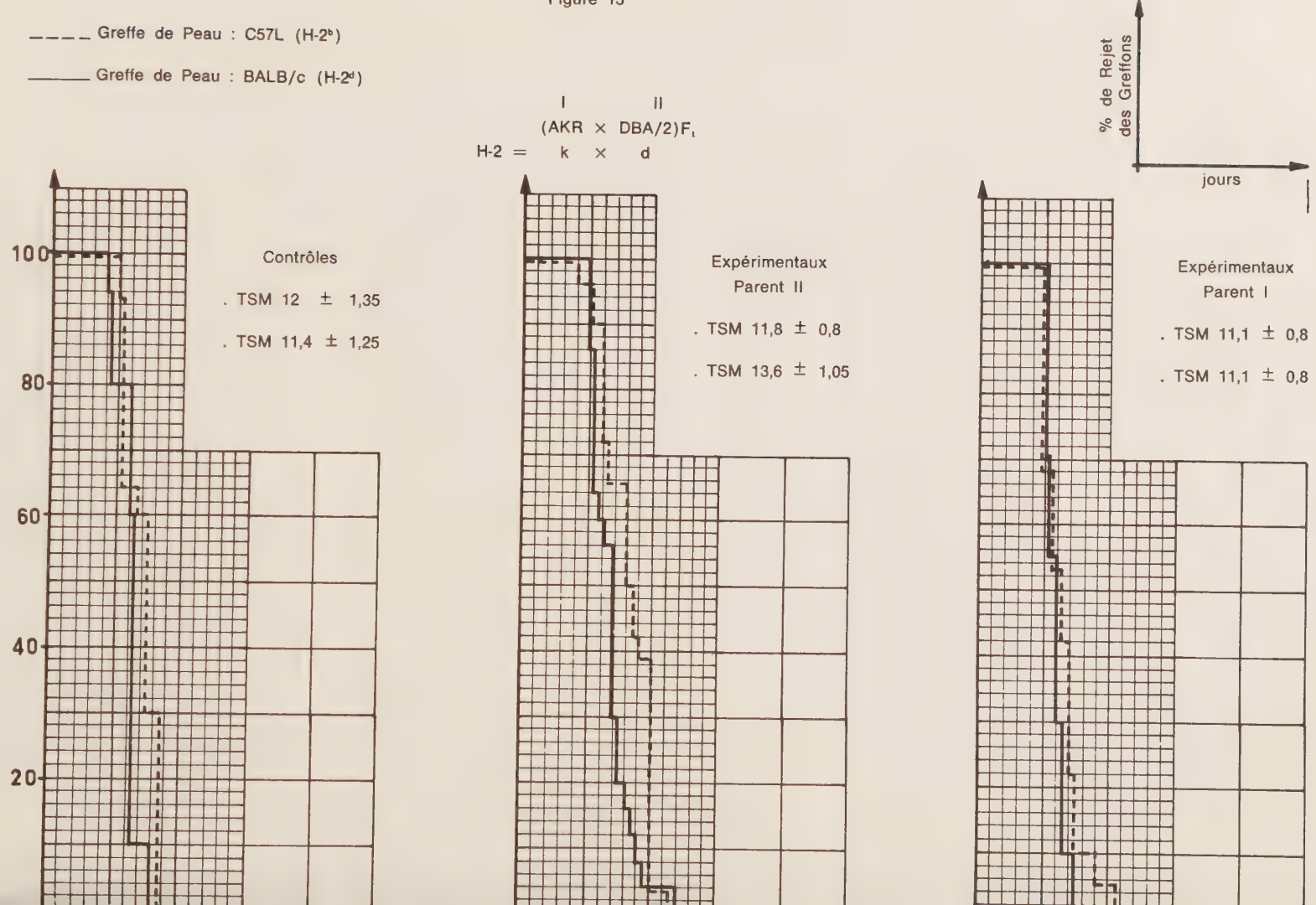
L'étude de ce groupe apporte un élément intéressant : les capacités de rejet de greffon restent intactes bien que cet hybride ait une incidence moyenne de néoplasmes.

Figure 13

---- Greffe de Peau : C57L (H-2^b)

——— Greffe de Peau : BALB/c (H-2^d)

$$H\text{-}2 = \frac{(AKR \times DBA/2)F_1}{k \times d}$$



4) Immunodépression à médiation cellulaire chez les hybrides étudiés

En comparant les résultats du temps de rejet de ces greffons de peau, deux catégories de faits apparaissent :

— *Tout d'abord dans le cas des greffons de peau fortement histoincompatibles*

Il n'y a pratiquement jamais de différence par rapport aux contrôles, que l'hybride ait une tendance à la glomérulonéphrite ou à développer des lymphomes.

Une altération de ce temps de rejet signifierait une forte immunodépression ; ce n'est donc pas le cas même lorsque l'hybride a tendance à développer un néoplasme.

— *dans le cas des greffons de peau faiblement histoincompatibles*

Dans les différentes combinaisons étudiées comme $B6D2F_1 \longleftarrow$ DBA/2 ou l'hôte développe une réaction auto-immune mortelle, ou dans toutes les autres combinaisons où existe une tendance au néoplasme, le temps de rejet des greffons est légèrement prolongé.

La combinaison $AKD2F_1 \longleftarrow$ AKR permet en premier lieu d'exclure l'hypothèse selon laquelle le choc de l'injection de cellules lymphoïdes produit une diminution dans la capacité de rejet de l'hôte : il semble donc que l'hybride puisse garder ses capacités de défense. Dans toutes les autres combinaisons (où existe une maladie auto-immune seule, ou suffisamment chronique pour conduire à un néoplasme), existe une légère dépression du système immunitaire à médiation cellulaire.

D'autre part dans le cas des combinaisons parent-hybride où il y a une certaine incidence de néoplasmes, l'allure des courbes de rejet (d'un greffon faiblement histoincompatible) est tout à fait particulière. Alors que la plupart des animaux rejettent leur greffon à la même époque, et à peu près en même temps que les contrôles, quelques-unes de ces hybrides ont une très longue prolongation de leur temps de rejet.

Par exemple dans la combinaison $CAF_1 \longleftarrow$ BALB/c deux des hybrides ont rejeté leur greffon au 50e jour et un autre au 90e jour seulement (figure 16).

Figure 16 — Hybride CAF_1 (⟵ BALB/c), greffon de peau DBA/2 au 57e jour

Dans la combinaison $B6D2F_1$ ⟵ DBA/2 deux hybrides ont conservé leur greffon intact jusqu'au 49e jour de l'expérience ; un autre parmi les hybrides de ce groupe a conservé son greffon jusqu'au 63e jour (figure 17).

Dans la combinaison $B6D2F_1$ ⟵ C57B1/6 trois hybrides ont conservé leur greffon jusqu'au 16e jour.

Ce genre de prolongation du temps de rejet des greffons n'est jamais constaté chez un animal normal.

Une deuxième anomalie réside dans le fait qu'il existe une différence sensible dans le rejet d'un greffon de peau fortement histo-incompatible par rapport à un greffon de peau faiblement histoincompa-

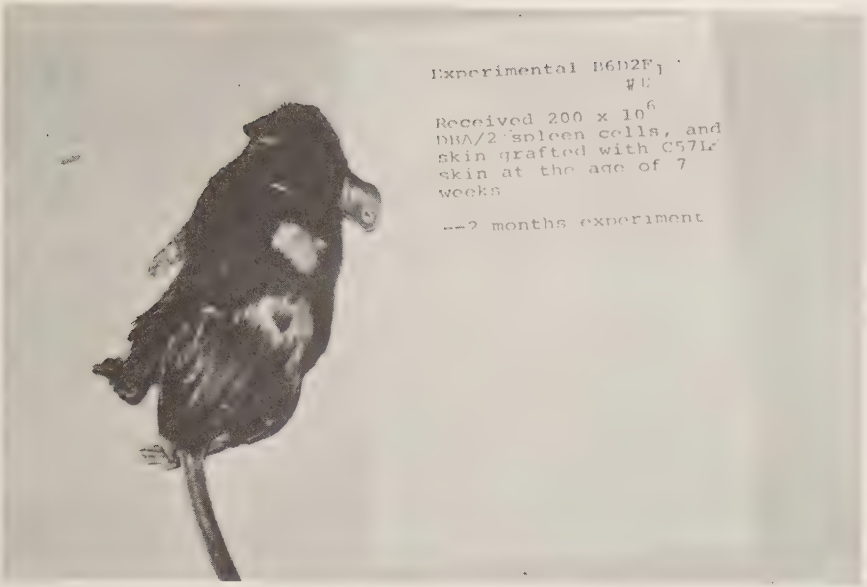


Figure 17 — Hybride B6 D2 F_1 (⟵ DBA/2), greffon de peau C 57 L au 60e jour

tible chez les animaux expérimentaux alors que cette différence est minime chez les contrôles. Dans le cas de la figure 18 les quatre animaux choisis faisaient partie du même groupe : issus de la même litière, ils avaient reçu le même lot de cellules parentales aux mêmes jours. Le lendemain de la deuxième injection de cellules parentales ils ont été greffés, deux d'entre eux avec une peau fortement histoincompatible, deux autres avec une peau faiblement histoincompatible. 12 jours après, les deux premiers ont complètement rejeté leur greffon (peau raccornie et morte) tandis que les receveurs de la peau faiblement histoincompatible le conservent encore.

Ces figures montrent également qu'il s'agit vraiment d'une acceptation du greffon en question et non pas d'un phénomène vague de « *non rejet* ». Le greffon de peau est effectivement rasé avant d'être posé, il faut donc que l'animal accepte tout à fait le greffon pour que la fourrure repousse sur celle-ci, ce qui est le cas des figures ci-contre. Dans le cas d'une réaction de rejet normal, ce phénomène ne se produit pas.

Il semble donc que, pendant la période de latence du développement de ces réactions auto-immunes, existe une dépression de l'immunité cellulaire, légère mais significative.

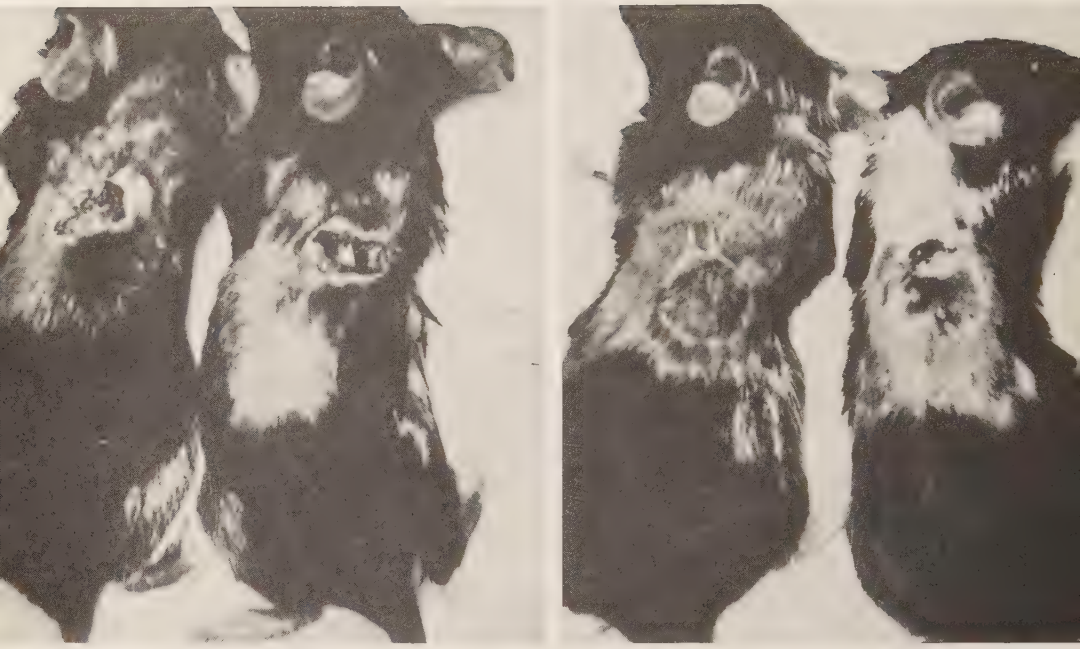


Figure 18 — Hybrides B6 D2 F_1 « jumeaux », ont reçu à la même date
. à G - un greffon de peau A/J (fortement histoincompatible)
. à D - un greffon de peau C 57 L (faiblement histoincompatible)
photo prise au 12e jour

V - DISCUSSION

Il est important de caractériser plus précisément les différentes lésions subies par ces hybrides, de manière à pouvoir les comparer avec leur taux d'immunodépresssion. Les lésions histopathologiques de ces animaux seront donc présentées avant la discussion finale quant à leur réactivité immunologique.

1 - Lésions histopathologiques chez les animaux expérimentaux

Dans la combinaison B6D2F_1 ⟵ DBA/2 la maladie n'est pas fondamentalement différente de celle que développent les autres hybrides au début. Il s'agit aussi d'une réaction auto-immune, mais cette glomérulonéphrite est trop rapidement mortelle pour que ces groupes d'animaux aient le temps d'exiber une autre anomalie. En effet dès le deuxième mois suivant l'injection de cellules parentales, certains

de ces animaux commencent à montrer les signes du syndrome néphrotique sévère dont 86 % d'entre eux sont atteints au bout de 6 mois d'observation. Tout d'abord une protéinurie se développe (cf. matériel et méthodes) qui en 2 semaines, peut devenir supérieure à 1 000 mg pour 100 ml. L'animal développe alors une ascite monstrueuse et meurt en quelques jours. A l'autopsie les reins sont augmentés de volume et très pâles. Par une technique d'immunofluorescence (congélation immédiate du rein, coupe au microtome, fixation par un sérum de lapin dirigé contre l'immunoglobuline G de souris, couplé à de la fluorescéine) on peut visualiser les complexes antigène-anticorps déposés sur la membrane glomérulaire de ces animaux (figure 19).

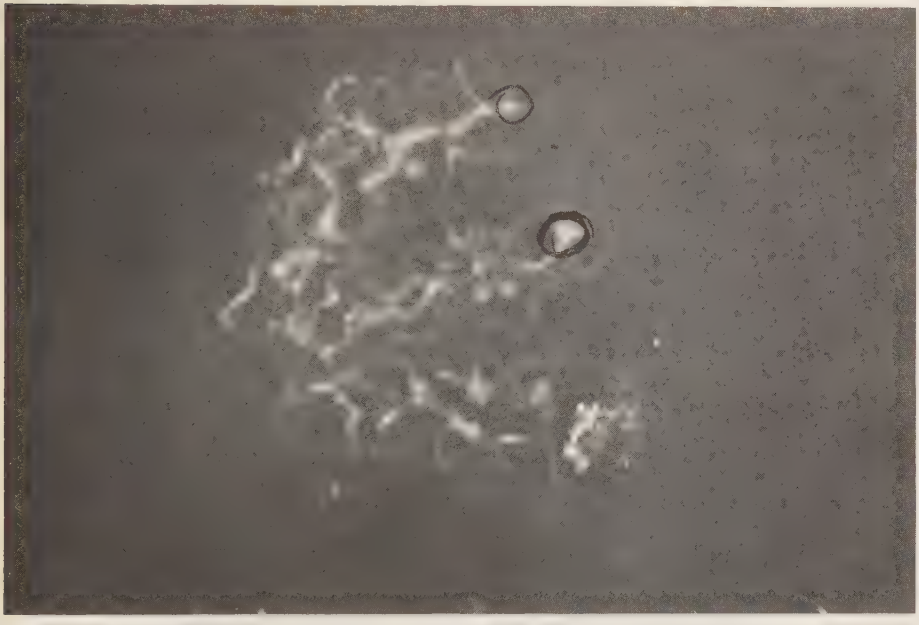


Figure 19 — Immunofluorescence - Complexe antigènes-anticorps déposés sur la membrane glomérulaire d'un hybride B6 D2 F_1 ⟵ DBA/2

Pour les autres combinaisons parent-hybride, il existe aussi une réaction auto-immune au tout début de la maladie. Dans le cas de l'hybride CAF_1, il existe une incidence de glomérulonéphrite de l'ordre de 10 à 20 pour 100. Elle est beaucoup moins sévère et plus difficilement détectable.

Dans ces combinaisons parent-hybride (CAF_1 ⟵ BALB/c $B6D2F_1$ ⟵ C57B1/6, $AKD2F_1$ ⟵ DBA/2, $AKD2F_1$ ⟵ AKR) le facteur commun est le développement de lymphomes malins - 6 mois après l'injection de cellules parentales, à l'autopsie de ces animaux la rate a très fortement augmenté de volume (voir tableau VI). Cette augmentation de volume est d'ailleurs proportionnelle à l'incidence de néoplasmes chez ces différents animaux (voir tableau VII).

Il s'agit le plus souvent d'un sarcome réticulaire (à peu près 78 %) du type B selon la classification de DUNN (132). Il s'agit parfois d'un lymphome lymphoplastique et très rarement d'un autre type de lymphome (sarcome réticulaire du type A...). Les organes les plus atteints sont la rate, le ganglion mésentérique et les ganglions périphériques. Il n'est pas rare que seuls la rate ou le ganglion mésentérique soient atteints. Dans le cas d'une atteinte plus généralisée on trouve des métastases dans le foie surtout (voir figure 20) quelquefois aussi dans des organes non lymphoïdes comme le rein ou le poumon.

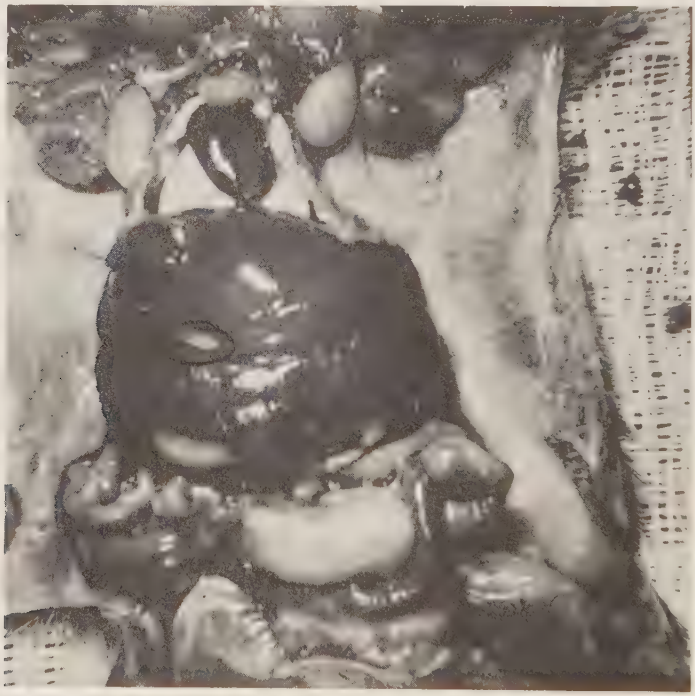


Figure 20 — Autopsie - Hybride $AKD2\ F_1$ ⟵ DBA/2 - 6 mois d'observation
Néoplasme de la rate - métastases sur le foie, les ganglions mésentériques et les ganglions périphériques

TABLEAU VI

Receveur	Donneur de Cellules				Pas de Cellules	
	Parent I		Parent II		Contrôle	
	Rate	Thymus	Rate	Thymus	Rate	Thymus
BALB/c × A/J	189 ± 6	13 ± 2	—	—	75 ± 2	18 ± 2,5
C57B1/6 × DBA/2	127 ± 5	24 ± 1	103 ± 3,5	18 ± 3	66 ± 3	27 ± 1
AKR × DBA/2	109 ± 10	35 ± 2	404 ± 8,9	39 ± 2	85 ± 3	37 ± 4

TABLEAU VII

Receveur	Parent I		Parent II		Contrôle	
	Nombre	%	Nombre	%	Nombre	%
BALB/c × A/J	226	16,0	—	—	324	0,0
C57B1/6 × DBA/2	81	1,2	52	0,0	50	0,0
AKR × DBA/2	22	45,4	23	69,5	24	0,0

Une étude en microscopie électronique de ces néoplasmes réticulaires a été faite par Janine ANDRE-SCHWARTZ (TUFTS UNIVERSITY - NEW ENGLAND MEDICAL CENTERS HOSPITAL), laquelle a montré la présence de lymphoblastes (figure 21) et de curieuses cellules réticulaires.

La ressemblance de ce type de néoplasme avec la maladie de HODGKIN chez l'homme est tout à fait frappante et une étude comparative a été faite par Margaret B. DUNN : « *Reticulum Cell Neoplasm, Type B, or the Hodghim's like lesion of the mouse* » (132).

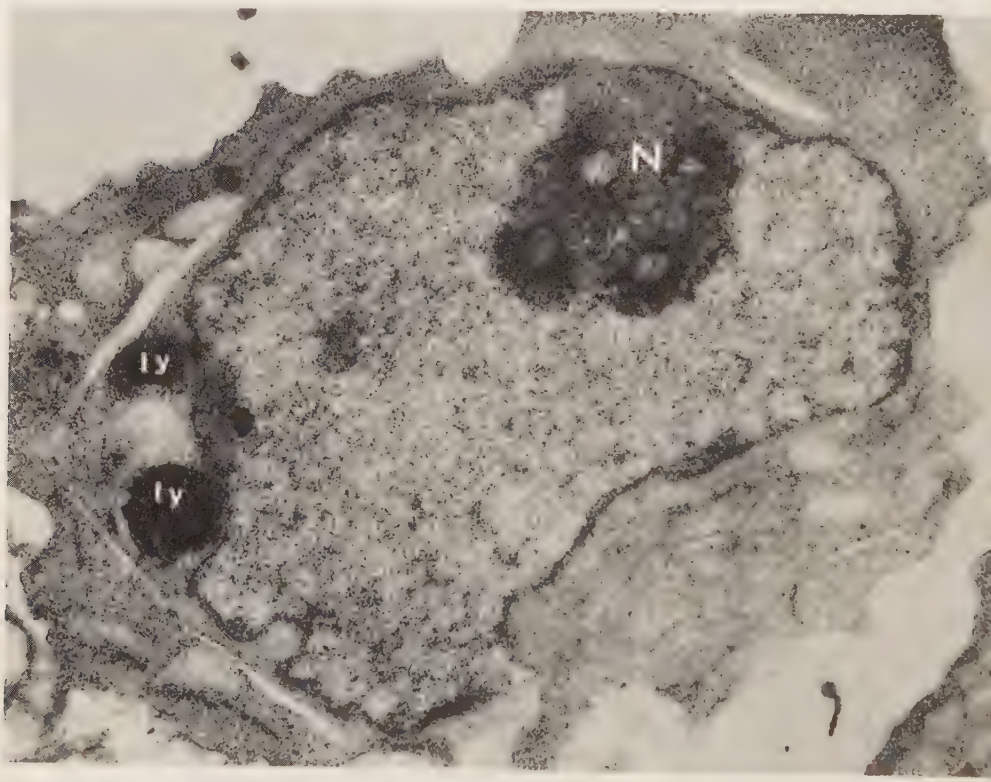


Figure 21 — LYMPHOBLASTE

Le cytoplasme de ce lymphoblaste est très riche en ribosomes ce qui explique l'apparence dense du cytoplasme où l'on remarque aussi la présence de lysosomes (ly). Le noyau contient un large nucléole (N) à structure réticulaire

2 - Immunodépression comparative

a) Tout d'abord dans la combinaison AKD2F$_1$ ⟵ AKR où l'animal a une incidence moyenne de néoplasmes ; du point de vue immunité humorale après une forte dépression au 3^e jour, au 7^e jour ces animaux ont une immunodépression certes, mais moins forte (voir figure 12). Dans le cas de l'immunité cellulaire on ne trouve aucune dépression.

b) Par contre chez tous les autres animaux potentiellement malades ces deux immunités semblent atteintes. Il est à noter que toute cette étude a été faite pendant la période de latence de la maladie, celle-ci étant d'apparition suffisamment tardive pour ne pas gêner l'étude sérologique (faite sur 5 jours) ou l'étude de greffes de peau (faite sur une vingtaine de jours).

Du point de vue immunité humorale, tous ces hybrides répondent de façon anormalement faible (voir les réponses aux globules rouges de mouton et au DNP-KLH). Le rejet de greffes de peau faiblement histoincompatibles est également légèrement altéré.

c) Cependant l'incidence de néoplasmes est très différente chez ces animaux (voir tableau VI) en particulier la combinaison AKD2F$_1$ ⟵ DBA/2. Il paraitrait logique que dans ce cas, l'immunodépression soit supérieure ; il n'en est cependant rien ni du point de vue humoral, ni du point de vue cellulaire. Malgré une différence frappante dans la proportion de lymphomes ces différentes combinaisons ont pratiquement le même niveau d'immunodépression humorale et cellulaire.

CONCLUSION

Un fait se dégage nettement du modèle expérimental étudié préalablement : pendant la période de latence du développement d'un lymphome malin, existe une immunodépression à la fois humorale et cellulaire.

Cette immunodépression ne semble ni être à l'origine ni être le facteur primordial du développement de ces lymphomes. Elle joue cependant un rôle certain puisqu'elle existe seulement chez les animaux atteints. Il serait tentant de penser qu'une défaillance du système de « *surveillance* » immunologique puisse favoriser la multiplication de cellules anormales quiescentes.

Il ne s'agit pas, cependant, d'une relation linéaire puisque les malades atteints de déficit du système immunitaire montrent une immunodépression beaucoup plus profonde que ceux qui développent une tumeur maligne. Les travaux expérimentaux présentés dans cette étude en sont un autre exemple.

Pourtant l'inquiétude grandit quand on examine les plus récentes statistiques à propos des tumeurs malignes chez les transplantés rénaux : généralement les lymphomes malins ne représentent que 3 pour 100 des néoplasmes chez l'homme, alors que les plus récentes statistiques ont montré que 50 pour 100 des transplantés rénaux développent ce type de néoplasme. Leur système de « *surveillance* » a été fortement atteint par la thérapeutique immunodépressive à laquelle ils sont soumis ; de plus on leur a donné une énorme masse antigénique : le rein étranger. Contre ce nouvel antigène leur tissu lymphoïde prolifère et c'est effectivement de lymphome malin qu'il s'agit dans la majorité des cas chez les transplantés.

Les lymphomes malins représentent une catégorie très intéressante de tumeurs dans laquelle une cause virale est mise en question. Une transformation blastique importante peut conduire à une « *dérepression* » du matériel génétique d'un lymphocyte et, d'après les très récentes découvertes de TEMLIN, conduire à la formation d'un virus oncogène. Si une immunodépression existe à ce moment-là, la cellule formatrice de virus, pourtant porteuse d'antigènes de transplantation inconnus, ne sera pas détruite par un système de « *surveillance* » diminué.

C'est le mécanisme qui a été invoqué dans le modèle expérimental étudié. Une présence virale a pu être démontrée dans le cas de la combinaison $CAF_1 \longleftarrow$ BALB/c (72) et récemment quantifiée in vitro (73).

On peut donc conclure que l'immunodépression exerce un rôle favorable dans le développement et la croissance de néoplasmes par diminution de facultés de l'individu à lutter contre une tumeur quiescente ou un virus oncogène.

BIBLIOGRAPHIE

1. ADDISON, T. *On the constitutional and local effects of disease of the suprarenal capsules.* (London, Samuel Highley), 1855.

2. ALLISON, A.C. and FRIEDMAN, R.M. Effects of immuno-suppressants on the Shope rabbit fibroma. *J. Nat. Cancer Inst.* 36:859, 1966.

3. ANDERSON, V., BJERRUM, O., BENDIXEN, G., SCHODE, T. and DISSING, I. Effect of autologous mammary tumor extracts on human leukocyte migration *in vitro. Int. J. Cancer* 5:357, 1970.

4. ARMSTRONG, Y.K., GLEICHMANN, E., GLEICHMANN, H., BELDOTTI, L., ANDRE-SCHWARTZ, J. and SCHWARTZ, R.S. Chronic allogeneic disease. II. Development of lymphomas. *J. Exp. Med.* 132:3,417, 1970.

5. BACH, M., BACH, F.H. and JOO, P. Leukemia associated antigens in the mixed leukocyte culture test. *Science* 166:1520, 1969.

6. BALL, J.K., SINCLAIR, N.R. and MCCARTER, J.A. Prolonged immunosuppression and tumor induction by a chemical carcinogen injected at birth. *Science* 152:650, 1966.

7. BALNER, H. and DERSJANT, H. Neonatal thymectomy and tumor induction with M.C.A. in mice. *J. Nat. Cancer Inst.* 36:513, 1966.

8. BALNER, H. and DERSJANT, H. Effects of antilymphocyte sera in primates. In *Antilymphocytic Sera,* Wolstenhome and O'Connor, ed. (Churchill, London), 1967.

9. BARTH, R.F., FRIEDMAN, R.M. and MALMGREN, R.A. Depression of interferon production in mice after treatment with antilymphocyte serum. *Lancet* 2:723, 1969.

10. BERENBAUM, M.C. Time dependent immunosuppressive effects of antithymocyte serum. *Nature* 215:1481, 1967.

11. BERTINO, J.R., HILLCOAT, B.L. and JOHNS, D.G. Folate antagonists: some biochemical and pharmological considerations *Fed. Proc.* 26.893, 1967.

12. BILLINGHAM, R.E. and MEDAWAR, P.B. The technique of free skin grafting in mammals. *J. Exp. Biol.* 28:385, 1951.

13. BIOZZI, G., STIFFEL, C., MOUTON, D., BOUTHILLIER, Y. et DECREUSEFOND, C. Sélection artificielle pour la production d'anticorps chez la souris. *Ann. Inst. Pasteur* 115:965, 1968.

14. BLACK, P.H. The oncogenic DNA viruses: a review of *in vitro* transformation studies. *Ann. Rev. Micro.* 22.391, 1968.

15. BURKITT, D.P. Etiology of Burkitt's lymphoma - an alternative hypothesis to a vectoral virus. *J. Nat. Cancer Inst.* 42:19, 1969.

16. BURNET, F.M. Cancer - A biological approach. *Brit. Med. J.* 779:841, 1957.

17. BURNET, F.M. Immunological aspects of malignant disease. *Lancet* 1:1171, 1967.

18. BURNET, F.M. The concept of immunological surveillance. *Prog. Exp. Tumor Res.* 13:1, 1970.

19. BURSTEIN, N.A. and ALLISON, A.C. Effect of ALS on the appearance of reticular neoplasms in SJL/J mice. *Nature* 225:1139, 1970.

20. CURE, S.F. and CRAMER, N.E. Decreased rate of synthesis of immunoglobulin in rats infected with Maloney leukemogenic virus. *J. Immunol.* 102:1349, 1969.

21. DAMESHEK, W., SCHWARTZ, R.S. and OLINER, H. Current concepts of auto-immunization: an interpretive review. *Blood* 17:775, 1961.

22. DAUSSET, J. Correlation between histocompatibility antigens and susceptibility to illness. *Prog. in Clin. Immunol.* 1971 (en voie de publication).

23. DENMAN, A.M., DENMAN, E.J. and HOLOBROW, E.J. Suppression of Coombs positive hemolytic anemia by antilymphocyte globulin. *Lancet* 1:1084, 1967.

24. DENT, P.B., PETERSON, R.D. and GOOD, R.A. *The relationship between immunologic functions and oncogenesis.* Ref. 44, p. 443.

25. DENT, P.B., FISH, L.A., WHITE, I.G. and GOOD, R.A. Chediak-Higashi syndrome: observations on the nature of the associated malignancy. *Lab. Invest.* 15:1636, 1966.

26. DENT, P.B., PETERSON, R.D.A. and GOOD, R.A. A defect in cellular immunity during the incubation period of passage A leukemia in C3H mice. *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.* 119:86, 1965.

27. DEODHAR, S.D. and CRILE, G. Jr. Enhancement of metastases by antilymphocyte serum in allogenic murine tumor system. *Cancer Res.* 29:776, 1969.

28. DEODHAR, S.D., KUKLINCA, A.G., VIDT, D.G., ROBERTSON, A.L. and HAZARD, J.B. Development of RCS at the site of antilymphocyte globulin injection in a patient with renal transplant. *N.E.J.M.* 280:1104, 1969.

29. DE TRAGEWSKI, L., DE HARVEN, E. and FRIEND, C. Structure and leukemogenic activity of a murine leukemia virus. *J. Virol.* 2.365, 1968.

30. DUCOS, J., COLOMBIES, P., GROZDEA, J. Etude de la survie et de la conservation de leucocytes congelés pendant plus d'une année dans de l'azote liquide à — 180°. Revue de Médecine de TOURS. Mai-Juin 1968 - Supp. 2 au n° 3, page 529.

31. DUNN, T.B. and DERINGER, M.K. Reticulum cell neoplasm, type B, or the « Hodgkin's-like » lesion of the mouse. *J. Nat. Cancer Inst.* 40:771-821, 1968.

32. DURAN-REYNALS, M.L. and LILLY, F. The role of genetic factors in the combined neoplastic effects of vaccinia virus and methylcholanthrene. *Transpl. Proc.* 3:1243, 1971.

33. EAST, J. Immunopathology and neoplasms in New Zealand Black (NZB) and SJL/J mice. *Prog. Exp. Tumor Res.* 13:84, 1970.

34. EDDY, B. Infection with oncogenic viruses. In *Infectious Agents and Host Reactions,* Mudel, ed. (Philadelphia, Saunders), p. 572, 1970.

35. EDELMAN, R. and WEELOCK, H.F. Enhancement of replication of vesicular stomatitis virus in human lymphocyte cultures treated with heterologous antilymphocyte serum. *Lancet* 1:771, 1968.

36. EPSTEIN, W.L., FUDENBERG, H.A., REED, W.B., BODER, E. and SEDQUICK, R.P. Immunologic studies in ataxia telangectasia. I. Delayed hypersensitivity and serum immunoglobulin levels in probands and first degree relatives. *Int. Arch. All.* 30:15, 1966.

37. FASS, L. HERBERMAN, R.B. and KIRYABWIRI, J.W.M. Cutaneous hypersensitivity reactions to autologous extracts of malignant melanoma cells. *Lancet* 1:116, 1970.

38. FASS, L., HERBERMAN, R.B., ZIEGLER, J. and MORROW, R.H. Evaluation of the effect of remission plasma on untreated patients with Burkitt's lymphoma. *J. Nat. Cancer Inst.* 44:145, 1970.

39. FISHER, E.R., SOLIMAN, O. and FISHER, B. Effect of antilymphocyte serum on parameters of growth of M.C.A. induced tumors. *Nature* 221:287, 1969.

40. FISHER, B., SOLIMAN, O. and FISHER, E.R. Further observations concerning effects of ALS on tumor growth with special reference to allogeneic inhibition. *Cancer Res.* 30:2035, 1970.

41. FORSHAM, P.H., THORN, G.W., PRUNTY, F.T.G. and HILLS, A.G. Clinical studies with pituitary adrenocorticotrophin. *J. Clin. Endocr.* 8:15, 1948.

42. FOX, H. and BOCK, F.G. Chemical specificity of carcinogen induced tolerance to homotransplantation. *J. Nat. Cancer Inst.* 38:789, 1967.

43. FRIDMAN, W.H. and KOURILSKY, F.M. Stimulation of lymphocytes by autologous leukemic cells in acute leukemia. *Nature* 224:277, 1969.

44. FRIEDMAN, H. and CEGLOWSKI, W.S. Cellular basis for the immunosuppressive properties of a leukemogenic virus. *Nature* 218:1232, 1969.

45. FRIEDMAN, H. and GOLDNER, H. Effect of a DNA tumor virus on antibody forming cells in neonatally infected hamsters. *Nature* 225:455, 1970.

46. GAUGUS, J.M., CHESTERMAN, F.C., HIRSCH, M.S., RUS, R.J.W., HARVEY, J.J. and GILCHRIST, C. Unexpected high incidence of tumors in thymectomized mice treated with antilymphocyte globulin and Mycobacterium lepra. *Nature* 221:1033, 1969.

47. GERMUTH, F.G. Jr., OYAMA, J. and OTTINGER, B. The mechanism of action of 17-hydroxy-11-dehydrocorticosterone (compound E) and of the adrenocorticogropic hormone in experimental hypersensitivity in rabbits. *J. Exp. Med.* 94:139, 1951.

48. GLEDHILL, A.W. Protective effect of antilymphocytic serum on murine lymphocytic choriomeningitis. *Nature,* London 214:178, 1967.

49. GOLD, P. and FRIEDMAN, S.O. Demonstration of tumor specific antigens in human colonic carcinomata by immunological tolerance and absorption techniques. *J. Exp. Med.* 121:438, 1965.

50. GOOD, R.A. and FINSTAD, J. Essential relationship between lymphoid system, immunity and malignancy. *Nat. Cancer Inst. Monogram* 31:41, 1969.

51. GOOD, R.A., KELLY, W., ROTSTEIN, J. and VARCO, R.L. Immunological deficiency diseases. *Prog. Allergy* 6:187, 1962.

52. GRAY, J.G., MONACO, A.P., WOOD, M.L. and RUSSELL, P.S. Studies on heterologous antilymphocyte serum in mice. I. *In vitro* and *in vivo* properties. *J. Immunol.* 96:217, 1966.

53. GROSS, L. Intradermal immunization of C3H mice against a sarcoma that originated in an animal of the same line. *Cancer Res.* 3:326, 1943.

54. GROZDEA, J., COLOMBIES, P., DUCOS, J. et BIERME, R. Etude cytochimique de 20 cas de leucoses de la lignée lymphoïde. *La Presse Médicale* 26:1337, 1967.

55. HAUGHTON, G., WAGNER J. and SIGMON, E. The role of immunity to tumor-specific transplantation antigens in the development of primary tumors induced in mice with 3-methyl cholranthrene. *Fed. Proc.* 28:568, 1969.

56. HELLSTROM, I. A colony inhibition technique for demonstration of tumor cell destruction by lymphoid cells *in vitro*. *Inter. J. Cancer* 2:64, 1967.

57. HELLSTROM, I., HELLSTROM, K.E., EVANS, C.A., HEPPNER, G.H., PIERCE, G.E. and YANG, J.P.S. Serum-mediated protection of neoplastic cells from inhibition by lymphocytes immune to their TSA. *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.* 62:362, 1969.

58. HELLSTROM, I. and HELLSTROM, K.E. Immunologic defenses against cancer. *Hosp. Prac.,* January, 1970.

59. HELLSTROM, I. and HELLSTROM, K.E. CI studies on blocking and non-blocking serum on cellular immunity to Maloney sarcomas. *Int. J. Cancer* 5:195, 1970.

60. HELLSTROM, I., EVANS, C.A. and HELLSTROM, K.E. Cellular immunity and its serum mediated inhibition in Shope virus induced rabbit papilloma. *Int. J. Cancer* 4:601, 1964.

61. HELLSTROM, I. and HELLSTROM, K.E. Studies on cellular immunity and its serum-mediated inhibition in Maloney virus induced mouse sarcomas. *Int. J. Cancer* 4:587, 1969.

62. HENLE, G. and HENLE, W. Epstein-Barr virus in the etiology of infectious mononucleosis. *Hosp. Prac.* July, 1970.

63. HEPPNER, G.H. Studies on serum-mediated inhibition of cellular immunity to spontaneous mouse mammary tumors. *Int. J. Cancer* 4:608, 1969.

64. HEUBNER, R.J. and TODARO, G.J. Oncogenes of RNA tumor viruses as determinants of cancer. *Proc. Nat. Acad. Science* 64:1087, 1969.

65. HIRSCH, M.S., BLACK, P.H., WOOD, M.L. and MONACO, A.P. Immunosuppression, interferon inducers and leukemia in mice. *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.* 134:309, 1970.

66. HIRSCH, M.S., NAHMIAS, A.J., MURPHY, F.A. and KRAMER, J.H. Cellular immunity in vaccinia infection in mice. Antithymocyte serum effects on primary and secondary responsiveness. *J. Exp. Med.* 128:121, 1968.

67. HIRSCH, M.S. and MURPHY, F.A. Effects of antilymphoid sera on viral infections. *Lancet* 2:37, 1968.

68. HIRSCH, M.S. and MURPHY, F.A. Effects of antithymocyte serum on 17D-yellow fever infections in adult mice. *Nature,* London 216:179, 1967.

69. HIRSCH, M.S., MURPHY, F.A., RUSSE, H.P. and HICKLIN, M.D. Effects of antithymocyte serum on lymphocytic choriomeningitis virus infection in mice. *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.* 125:980, 1967.

70. HIRSCH, M.S. and MURPHY, F.A. Effects of antithymocyte serum on Rauscher virus infection in mice. *Nature* 218:478, 1968.

71. HIRSCH, M.S., BLACK, P.H., TRACY, G.S., LEIBOWITZ, S. and SCHWARTZ, R.S. Leukemia virus activation in chronic allogeneic disease. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 67:1914-1917, 1970.

72. HIRSCH, M.S., PHILLIPS, S.M., SOLNIK, C., BLACK, P.H., SCHWARTZ, R.S. and CARPENTER, C.B. Activation of leukemia virus by graft versus host and mixed lymphocyte cultures. *in vitro. Proc. Nat. Acad. Sci.* (en voie de publication).

73. HOLLINSHEAD, A., GLEW, D., BURNAG, B., GOLD, P. and HERBERMAN, R. Skin-reactive soluble antigen from intestinal cancercell membranes, relationship to CE antigens. *Lancet* 1:1191, 1970.

74. HOWARD, J.G. and WOODRUFF, M.F.A. Effect of a graft versus host reaction on the immunological responsiveness of the mouse. *Proc. Roy. Soc.* (London), Series B. 154:532, 1961.

75. HOWARD, J.G. Changes in the activity of reticuloendothelial system following the injection of parenteral spleen cells into F_1 hybrid mice. *Brit. J. Exp. Path.* 42:72, 1961.

76. HUMPHREYS, S.R., CHIRIGOS, M.A., MILSTEAD, K.L., MANTEL, N. and GOLDIN, A. Studies on the suppression of the homograft response with folic acid antagonists. *J. Nat. Cancer Inst.* 27:259, 1961.

77. HUMPHREYS, S.R., GLYNN, J.P., CHIRIGOS, M.A. and GOLDIN, A. Further studies on the homograft response in BALB/c mice with L1210 leukemia and a resistant subline. *J. Nat. Cancer Inst.* 28:1053, 1962.

78. HURST, E.W. The effect of cortisone and of 6MP on the Shope fibroma. *J. Path. Bact.* 87:29, 1964.

79. IHONOPISOV, R.L., LEWIS, G.M., HUNTER-CRAIG, I.D., BODENHAM, D.C., PHILLIPS, T.M., COOLING, C.I., PROCTOR, J., FAIRLEY, G.H. and ALEXANDER, P. Autoimmunization with irradiated tumors cells in human malignant melanoma. *Brit. Med. J.* 2:752, 1970

80. JEHN, U.W., NATHANSON, L., SCHWARTZ, R.S., SKINNER, M. Lymphocyte stimulation by soluble antigen from malignant melanoma. *N.E.J.M.* 283:329, 1970.

81. JERNE, N.K. and NORDIN A.A, Plaque formation in agar by single antibody-producing cells. *Science* 140:405, 1963.

82. KALTER, S. S., EUGSTER, A. K., VICE, ,T. E., KIM, C. S. and RATNER, I.A. Rous sarcoma in baboons: development of tumor in an uninoculated animal treated with cortisone. *Nature* 218:884, 1968.

83. KAPLAN, H.S. and SMITHERS, D.W. Autoimmunity in man and homologous disease in mice in relation to the malignant lymphomas. *Lancet* 2:1, 1959.

84. KLEIN, G., SJOGREN, H.O., KLEIN, E. and HELLSTROM, K. Demonstration of resistance against MCA induced sarcomas in the primary autochtonous host. *Cancer Res.* 20:1561, 1960.

85. KLEIN, G., CLIFFORD, P., KLEIN, E. and STJERNSWARD, J. Search for tumor-specific immune reactions in Burkitt lymphoma patients by the membrane immunofluorescent reaction. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 55:1628, 1966.

86. KUBISTA, T.A., SHORTER, R.G. and HALLENBECK, G.A. Acceptance of Walmer 256 carcinosarcoma by C57B1/6 mice treated with rabbit anti-mouse thymus serum. *Cancer Res.* 27:2071, 1967.

87. LANCE, E.M. The selective action of antilymphocyte serum on recirculating lymphocytes: a review of the evidence and alternatives. *Clin. Exp. Immunol.* 6:789, 1970.

88. LANCE, E.M. Erasure of immunological memory with antilymphocyte serum. *Nature,* London 217:557, 1968.

89. LANCE, E.M. The effects of chronic ALS administration in mice: In *Advance in Transplantation,* Dausset, Hamburger and Mathe, ed. (Munksgaard, Copenhagen), 1967.

90. Tumor Antigens. *Lancet* 1:802, 1966.

91. Annotations, Immunology and Cancer. *Lancet* 1:1298, 1968.

92. Editorial: Burkitt lymphoma and malaria. *Lancet* 2:300, 1970.

93. LAPPE, M.A. and STEMMULER, D.S. Depression of weak allograft in the mouse by neonatal or adult exposure to Uretham. *Cancer Res.* 30:674, 1970.

94. LAW, L.W. Effects of ALS on the induction of neoplasms of lymphoreticular tissue. *Fed. Proc.* 29:171, 1970.

95. LEVEY, R.H. and MEDAWAR, P.B. Nature and mode of action of antilymphocytic antiserum. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 56:1130, 1966.

96. LEWIS, M.G., KHONOPISOV, R.L., NAIM, R.C., PHILLIPS, T.M., FAIRLEY, G.H., BODENHAM, D.C. and ALEXANDER, P. Tumor specific antibodies in human malignant melanoma and their relationship to the extent of the disease. *Brit. Med. J.* 3:547, 1969.

97. LEWIS, R.M., ARMSTRONG, Y.K., ANDRE-SCHWARTZ, J., MUFTUOGLU, A., BELDOTTI, L. and SCHWARTZ, R.S. Chronic allogeneic disease. I. Development of glomerulonephritis. *J. Exp. Med.* 128:4, 665, 1968.

98. LINDER, O.E.A. Survival of skin homografts in M.C.A. treated mice with spontaneous mammary cancers. *Cancer Res.* 22:380, 1962.

99. MCDEVITT, H.O. and CHINITZ, A. Genetic control of the antibody response. Relationship betweem immune response histocompatibility (H-2) type. *Science* 163:1207, 1968.

100. MALMGREN, R.A., BENNISON, B.E. and MCKINLEY, T.W. Jr. Reduced antigens titers in mice treated with carcinogenic and chemotherapeutic agents. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 79:484, 1952.

101. MATHE, G., AMIEL, J.L. et BERNARD, J. Traitement de souris AKR à l'âge de 6 mois par irradiation totale suivie de cellules hématopoiétiques. Incidences respectives de la leucémie et du syndrome secondaire. *Bull. Cancer* 47:331, 1960.

102. MEDZON, E.L. and VAS, S.I. Studies on *in vitro* antibody production. II. Effect of Newcastle disease virus on antibody synthesis. *Canad. J. Micro.* 10:535, 1964.

103. MONTGOMERY, J.R., SOUTH, M.A., RAWLS, W.E., MELNICK, J.L., OLSON, G.B., DENT, P.B. and GOOD, R.A. Viral inhibition of lymphocyte response to phytohemagglutinin. *Science* 157:1068, 1967.

104. MORTON, D.T., MALMGREN, R.A., HALL, W.T. and SCHIDOLOVSKY, G. Immunologic virus studies with human sarcomas. *Surgery* 66:152, 1969.

105. NATIONAL FOUNDATION, NEW-YORK *Immunologis Deficiency Diseases in man:* birth defects. Original article series, Vol. IV, No. 1 February, 1968.

106. O'CONNOR, G.T. Persistent immunologic stimulation as a factor in oncogenesis with special reference to Burkitt's lymphoma. *Am. J. Med.* 48:279, 1970.

107. OLD, L.J. and BOYSE, E.A. Immunology of experimental tumors. *Ann. Rev. Med.* 15:167, 1964.

108. OLD, L.J., BOYSE, E.A., CLARKE, D.A. and CARSWELL, E.A. Properties of chemically induced tumors. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 101:80, 1962.

109. OLINER, H., SCHWARTZ, R.S. and DAMESHEK, W. Studies in experimental auto-immune disorders. I. Clinical laboratory features of autoimmunization (runt disease) in the mouse. *Blood* 17:20, 1961.

110. PENN, I., HAMMOND, W., BRETTSCHNEIDER, L. and STARZL, T.E. Malignant lymphomata in transplantation patients. *Transpl. Proc.* 1:106, 1969.

111. RITTENBERG, M.B. and PRATT, K.L. Anti-trinitrophenyl (TNP) plaque assay. Primary response of BALB/c mice to soluble and particulate immunogen. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 132:575, 1969.

112. RUBIN, B.A. Carcinogen induced tolerance to homotransplantation. *Prog. Exp. Tumor Res.* 5:217, 1964.

113. RUFFIE, J., DUCOS, J., BIERME, R., MARTY, P., SALLES-MOURIAN, A.M. et COLOMBIES, P. Modification de groupe sanguin dans un cas de leucose myeloblastique. Etude immunologique et chromosomique. *Com. Soc. Fr. Hémat.* 19 Février 1964.

114. RUFFIE, J., DUCOS, J., BIERME, R., MARTY, Y., SALLES-MOURIAN, A.M. et COLOMBIES, P. Anomalies chromosomiques et disparition de la substance H chez un malade du groupe O atteint de leucose myeloblastique. *Nouv. Rev. Franç. Hémat.* 5:3,501, 1965.

115. SCHWARTZ, R.S. Immunosuppressive drugs. *Prog. Allergy* 9:246, 1965.

116. SCHWARTZ, R.S. Thérapeutiques immunosuppressives. *Transplantation chez l'homme,* rapport de Dausset. (Grune et Stratton, Inc.), 1968.

117. SCHWARTZ, R.S., EISNER, A. and DAMESHEK, W. The effect of 6 MP on primary and secondary immune responses. *J. Clin. Invest.* 38:1394, 1959.

118. SCHWARTZ, R.S. and COSTEA, N. Auto-immune hemolytic anemia: clinical correlations and biological implications. *Seminars Hemat.* 3:2, 1966.

119. SCHWARTZ, R.S. and BELDOTTI, L. Malignant lymphomas following allogeneic disease: transition from an immunological to a neoplastic disorder. *Science* 149:1511, 1965.

120. SELIGMAN, M., FUDENBERG, H. and GOOD, R.A. A proposed classification of the primary immunologic deficiencies. *Am. J. Med.* 45:817, 1968.

121. SEVER, J.L. Application of a microtechnique to viral serological investigations. *J. Immunol.* 88:320, 1962.

122. SHEWLL, J. and LONG, D.A. A species difference with regard to the effect of cortisone acetate on body weight, gamma globulin and circulating antitoxin levels. *J. Hyg.* (Camb.) 54:452, 1956.

123. SIEGEL, B.V. and MORTON, J.I. Depressed antibody response in the mouse infected with Rauscher leukemia virus. *Immunol.* 10:559, 1966.

124. SIMONSEN, M. Graft versus host reactions — their natural history and applicability as tools of research. *Prog. Aller.* 6:349, 1962.

125. STARR, S. and BERKOVICH, S. Effect of measles, gamma globulin modified measles, and vaccine modified measles on the tuberculin test. *N. E. J. Med.* 270:386, 1964.

126. STASTNY, P., STEMBRIDGE, V.A. and ZIFF, M. Homologous disease in the adult rat, a model for auto-immune disease. I. General features and cutaneous lesions. *J. Exp. Med.* 118:635, 1963.

127. STITMAN, O. Carcinogen induced immune suppression absence in mice resistant to chemical oncogenesis. *Science* 116:620, 1969.

128. STJERNSWARD, J., ALMGARD, L.E., FRANZEN, S., VON SCHREEB, T. and WADSTROM, L.B. Indication of tumor specific cellbound immunological reactivity and depressed reactivity in a pair of twins. *Clin. Exp. Immunol.* 6:963, 1970.

129. TAUB, R.N. and LANCE, E.M. Histopathologic effects in mice of heterologous antilymphocyte serum. *J. Exp. Med.* 128:1281, 1968.

130. TEN BEUSEL, R.W., STADLAN, E.M. and KRIVIT, W. The development of malignancies in the course of the Aldrich syndrome. *J. Pediat.* 68:769, 1966.

131. THOMAS, L. Reaction to homologous tissue antigens in relation to hypersensitivity. In *Cellular and humoral aspects of the hypertensive state.* (P.B. Hoeber, N.Y.) p. 529, 1959.

132. TRANSPLANTATION SOCIETY. Sixth report of human kidney transplant registry. *2nd Intern. Meeting,* 1968.

133. VOLKERT,M. and LUNDSTEDT, C. The provocation of latent lymphocytic choriomeningitis virus infections in mice by treatment with antilymphocytic serum. *J. Exp. Med.* 114:997, 1961.

134. WEDDERBURN, N. and SALAMAN, W.H. The immunodepressive effect of Friend virus. II. Reduction of splenic hemolysin-producing cells in primary and secondary responses. *Immunol.* 15:439, 1968.

135. WOODRUFF, M.F.A., JAMES, K., ANDERSON, N.F. and ABAZA, H.M. Experiments with antilymphocytic serum. In *The lymphocyte in immunology and haematopoiesis,* Yoffey, ed. (Edward Arnold), 1966.

LISTE DES ABREVIATIONS UTILISEES DANS LA BIBLIOGRAPHIE

Am. J. Med.	: American Journal of Medicine
Ann. Inst. Past.	: Annales de l'Institut Pasteur
Ann. N. Y. Acad. Sci.	: Annals of the New York Academy of Sciences
Ann. Rev. Med.	: Annual Review of Medicine
Ann. Rev. Micro.	: Annual Review of Microbiology
Brit. J. Exp. Path.	: British Journal of Experimental Pathology
Brit. Med. J.	: British Medical Journal
Bull. Cancer	: Bulletin of Cancer
Canad. J. Micro.	: Canadian Journal of Microbiology
Cancer Res.	: Cancer Research
Clin. Exp. Immunol.	: Clinical and Experimental Immunology
Com. Soc. Fr. Hémat.	: Commentaires de la Société Française d'Hématologie
Fed. Proc.	: Federation Proceedings
Hosp. Prac.	: Hospital Practice
Immunol.	: Immunology
Int. Arch. All.	: International Archives of Allergy
Int. J. Cancer	: International Journal of Cancer
J. Clin. Endocr.	: Journal of Clinical Endocrinology
J. Clin. Invest.	: Journal of Clinical Investigation
J. Exp. Biol.	: Journal of Experimental Biology
J. Exp. Med.	: Journal of Experimental Medicine
J. Hyg.	: Journal of Hygiene
J. Immunol.	: Journal of Immunology
J. Nat. Cancer Inst.	: Journal of the National Cancer Institute
J. Path. Bact.	: Journal of Pathology and Bacteriology
J. Pediat.	: Journal of Pediatry
J. Virol.	: Journal of Virology
Lab. Invest.	: Laboratory Investigations
N. E. J. M.	: New England Journal of Medicine
Nouv. Rev. Fr. Hémat.	: Nouvelle Revue Française d'Hématologie
Proc. Nat. Acad. Sci.	: Proceedings of the National Academy of Sciences
Proc. Roy. Soc.	: Proceedings of the Royal Society (London)
Proc. Soc. Exp. Biol. Med.	: Proceedings of the Society of Experimental Biology and Medicine
Prog. Allergy	: Progress in Allergy
Prog. in Clin. Immunol.	: Progress in Clinical Immunology
Prog. Exp. Tumor Res.	: Progress in Experimental Tumor Research
Seminars Hemat.	: Seminars of Hematology
Transpl. Proc.	: Transplantation Proceedings

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples, devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Etre Suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui lui sont confiés, et mon cœur ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !

6-72-5227 AIV